

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



Compostos iodados em diagnóstico e em terapêutica

Ana Catarina Casais Silva

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2017

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Compostos iodados em diagnóstico e em terapêutica

Ana Catarina Casais Silva

**Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentada à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Orientador: Professora Doutora Fátima Cabral

2017

Resumo

O Iodo, situado no grupo 17 da Tabela Periódica, é um oligoelemento vital para o organismo humano por ser necessário na síntese de hormonas tiroideias, essenciais para o crescimento e desenvolvimento cerebral.

Ao longo desta monografia destaca-se a importância dos seus isótopos radiativos (^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I) em diagnóstico e terapêutica. Para esse efeito serão abordadas diversas moléculas marcadas radioactivamente por isótopos de iodo e que são atualmente utilizadas no diagnóstico e terapêutica de diversas patologias. Serão também abordados os tipos de radiação emitida, bem como os principais métodos de deteção e aquisição de imagem, PET e SPECT.

Abordar-se-ão os radiofármacos de iodo utilizados em diagnóstico, nomeadamente o $\text{NaI-}^{123}\text{I}$ utilizado no estudo da glândula da tiroide, o $59\text{-NP-}^{131}\text{I}$ e o $m\text{-IBG-}^{123}\text{I}$ utilizados nos estudos das glândulas supra-renais e que permitem uma avaliação morfológica e funcional destas glândulas.

É também destacada a importância do isótopo ^{131}I em medicina nuclear e as suas aplicações no âmbito da terapêutica. A utilização de $\text{NaI-}^{131}\text{I}$ no tratamento do hipertiroidismo e do carcinoma da tiroide, $m\text{-IBG-}^{131}\text{I}$ no tratamento do neuroblastoma e de Tositumomab- ^{131}I no tratamento de linfomas malignos não-Hodgkin.

Por último, serão abordados os Produtos de Contraste Iodados, as suas propriedades e a importância no diagnóstico de várias patologias.

Palavras-chave: Iodo; Terapêutica; Diagnóstico; $\text{NaI-}^{123}\text{I}$; $59\text{-NP-}^{131}\text{I}$; $m\text{-IBG-}^{123}\text{I}$; Tositumomab- ^{131}I ; PCI

Abstract

Iodine, situated in 17th group of the Periodic Table, is a vital trace element for the human organism because it is necessary in the synthesis of thyroid hormones, essential for brain development and growth.

Throughout this monograph the importance of its radioactive isotopes (^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I) is highlighted in diagnosis and therapeutics. For this purpose, several molecules radiolabeled by isotopes of iodine and which are currently used in the diagnosis and therapeutics of various pathologies will be addressed. The types of radiation emitted as well as the main methods of detection and acquisition of image, PET and SPECT will also be discussed.

The iodine radiopharmaceuticals used for diagnosis, namely NaI- [^{123}I] used in the study of the thyroid gland, 59-NP- [^{131}I] and *m*-IBG- [^{123}I] used in studies of the adrenal and allow a morphological and functional evaluation of these glands.

The importance of the isotope ^{131}I in nuclear medicine and its applications in the field of therapeutics is also highlighted. The use of NaI- [^{131}I] in the treatment of hyperthyroidism and thyroid carcinoma, *m*-IBG- [^{131}I] in the treatment of neuroblastoma and Tositumomab- [^{131}I] in the treatment of malignant non-Hodgkin's lymphomas.

Finally, Iodinated Contrast Products, their properties and importance in the diagnosis of various pathologies will be addressed.

Keywords: Iodine; Therapy; Diagnosis; NaI- [^{123}I]; 59-NP- [^{131}I]; *m*-IBG- [^{123}I]; Tositumomab- [^{131}I]; PCI

Agradecimentos

À professora Fátima Cabral por todo o apoio na realização desta monografia, mas também por todos os ensinamentos transmitidos ao longo destes cinco anos e por transmitir este gosto pela Radiofarmácia.

À professora Fátima Falcão pelos ensinamentos transmitidos na opção de Farmácia Hospitalar e por nos transmitir a sua paixão semana após semana pela Farmácia Hospitalar.

Aos meus pais por todo apoio incondicional ao longo destes anos, a eles devo tudo aquilo que sou. Aos meus irmãos, José e Beatriz, por serem os meus companheiros de vida e por me ensinarem que tudo é melhor quando é partilhado.

Aos meus primos Isabel, Pedro, André e Ana por todo apoio nestes cinco anos e pelo acolhimento.

Um agradecimento especial à avó Lurdes pelas suas palavras sábias e encorajadoras ao longo de toda a minha vida.

À Beatriz Duarte por todo o apoio, companheirismos e compreensão ao longo dos últimos anos.

À minha madrinha Madalena, pela amizade, por todo o apoio incondicional desde o primeiro dia e principalmente por todos os conselhos ao longo destes cinco anos.

Às minhas afilhadas Rute e Cristina por todo o apoio e por me encherem de orgulho a cada conquista.

Aos meus amigos de faculdade, Inês Correia, Diana, Cristina, Noémi, Inês Caldeira, Maria, Patrícia Flor, Rita Mineiro, Inês Patuleia, Catarina Amaral, Catarina Mendonça, Bernardo, Rui, Nikolay, Gonçalo e Tomás, por todos estes anos de amizade e ajuda. Tenho a certeza que não são de sempre, mas serão para sempre. E a todos aqueles com que me cruzei ao longo destes cinco anos e os tornaram únicos.

Aos meus avós, tios e primos, especialmente ao Francisco e ao Pedro pela amizade verdadeira e companheirismo! À Celeste e à Alda por me terem transmitido a vossa força e me ensinarem a lutar sempre de sorriso no rosto mesmo nos momentos mais difíceis.

Por último, às meninas da Farmácia Dalva e à Farmácia do Hospital CUF Porto por me acolherem nas vossas equipas e por todos os conhecimentos transmitidos.

Abreviaturas

ACTH	<i>Adrenocorticotropic hormone</i> (Hormona adrenocorticotrófica)
CE	Captura eletrónica
DTC	<i>Differentiated thyroid carcinoma</i> (Carcinoma diferenciado da tiroide)
DIT	3,5- diiodotirosina
FP 9	Farmacopeia Portuguesa 9
59-NP-[¹³¹I]	I-131-6-iodometil-19-norcolesterol
IT	<i>Isomeric transition</i> (Transição isomérica)
LDL	<i>Low-Density Lipoprotein</i> (Lipoproteína de baixa densidade)
m-IBG	<i>meta</i> -iodobenzilguanidina
m-IBG-[¹³¹I]	<i>meta</i> -[¹³¹ I]-iodobenzilguanidina
m-IBG-[¹²³I]	<i>meta</i> -[¹²³ I]-iodobenzilguanidina
MIT	3-monoiodotirosina
NaI-[¹²³I]	Iodeto de sódio-[¹²³ I]
NaI-[¹³¹I]	Iodeto de sódio-[¹³¹ I]
NET	<i>Neuroendocrine tumor</i> (Tumor neuroendócrino)
PCI	Produtos de Contraste Iodados
PET	<i>Positron emission tomography</i> (Tomografia de Emissão de Positrão)
RAI	<i>Radioactive iodine</i> (Iodo radioactivo)
RISA-[¹²⁵I]	Albumina sérica marcada com ¹²⁵ I
RMI	Ressonância Magnética à Imagem
SPECT	<i>Single Photon Emission Computed Tomography</i> (Tomografia Computorizada por Emissão de Fóton Único)
t_{1/2}	Tempo de semi-vida
T3	3,5,3'- triioditironina
T4	Tiroxina

TPO	Peroxidase Tiroideia
TSH	<i>Thyroid-stimulating hormone</i> or <i>thyrotropin</i> (Hormona Tiroestimulina)
TC	Tomografia computadorizada

Índice:

Resumo.....	2
Abstract	3
Agradecimentos.....	4
Abreviaturas	5
Índice:.....	7
1 Introdução.....	9
2 Objetivos	10
3 Materiais e Métodos	11
4 Resultados	12
4.1 Fundamentos Teóricos da Medicina Nuclear.....	12
4.1.1 Definição de Radiofármaco.....	12
4.1.2 Características de um radiofármaco ideal	13
4.1.2.1 Radiofármacos com utilidade em diagnóstico	13
4.1.2.2 Radiofármacos com utilidade em terapêutica	14
4.2 O iodo como elemento químico	15
4.2.1 Química do iodo	15
4.2.2 Função do iodo no organismo	16
4.3 O iodo como radionuclídeo em Medicina Nuclear	18
4.3.1 Radionuclídeos de iodo	18
4.3.1.1 Iodo-123 (^{123}I)	18
4.3.1.2 Iodo-124 (^{124}I)	19
4.3.1.3 Iodo-125 (^{125}I)	20
4.3.1.4 Iodo-131 (^{131}I)	20
4.3.2 Detecção da Radiação	21
4.3.2.1 Técnicas de SPECT e de PET	22
4.4 Aplicações do iodo em diagnóstico.....	23
4.4.1 Aplicações do iodo no diagnóstico de patologias da tireoide	23
4.4.1.1 Estudos de captação	24
4.4.1.2 Estudos de morfologia por cintigrafia com $\text{NaI-}^{123}\text{I}$ e $\text{NaI-}^{131}\text{I}$	25
4.4.2 Aplicações do iodo no diagnóstico de patologias das glândulas supra-renais	28
4.4.2.1 Cintigrafia do córtex com $^{59}\text{NP-}^{131}\text{I}$	29
4.4.2.2 Cintigrafia da medula com $\text{m-IBG-}^{131}\text{I}$ e $\text{m-IBG-}^{123}\text{I}$	30
4.4.3 Aplicações do iodo na determinação do volume sanguíneo com $\text{RISA-}^{125}\text{I}$	31
4.5 Aplicações do iodo em terapêutica.....	32
4.5.1 Iodoterapia radioativa nas patologias da tireoide.....	32
4.5.1.1 Tratamento do carcinoma da tireoide com $\text{NaI-}^{131}\text{I}$	32
4.5.1.2 Tratamento do hipertireoidismo com $\text{NaI-}^{131}\text{I}$	34
4.5.2 Tratamento do neuroblastoma com $\text{m-IBG-}^{131}\text{I}$	36
4.5.3 Radioimunoterapia	38
4.5.3.1 Tositumomab- ^{131}I	38
4.6 Produtos de Contraste Iodados	39
4.6.1 Tipos de produtos de contraste iodados	40
4.6.2 Propriedades físico-químicas	42
5 Discussão/Conclusão.....	45
Referências Bibliográficas	47
Anexos.....	53
A1. Propriedades atômicas, físicas e químicas do Iodo	53
A2. Recomendações para a ingestão de iodo	53

A3. Propriedades físicas e principais utilizações em Medicina Nuclear dos isótopos radiativos do iodo.....	54
A4. Propriedades físico-químicas do NaI- ^{123}I e NaI- ^{131}I segundo a FP9.....	55
A5. Propriedades físico-químicas da solução injetável de 59-NP- ^{131}I segundo a FP9.....	56
A6. Propriedades físico-químicas das soluções injetáveis de m-IBG- ^{123}I e m-IBG- ^{131}I segundo a FP9.	57
A7. Propriedades físico-químicas da solução injetável de RISA- ^{125}I	58
A8. Frequência clínica das diversas causas de tireotoxicose	58

Índice de Figuras:

Figura 1 Síntese das Hormonas da Tireoide	17
Figura 2 Esquema de decaimento do ^{123}I	18
Figura 3 Esquema decaimento do ^{124}I	19
Figura 4 Esquema de decaimento do ^{131}I	20
Figura 5 Imagens PET/TC de doentes com cancro da cabeça e pescoço.....	23
Figura 6 Cintigrafia de corpo inteiro com NaI- ^{131}I antes e após terapêutica.....	27
Figura 7 ^{124}I PET/TC e ^{124}I PET/RMI na avaliação inicial	28
Figura 8 Causas endógenas de Hipertiroidismo	35
Figura 9 PCI Hiper-osmolar: Monómero iónico	40
Figura 10 PCI Hipo-osmolar: Monómero não iónico	41
Figura 11 PCI Hipo-osmolar: Dímero iónico.....	41
Figura 12 PCI Hipo-osmolar: Dímero não iónico	42

Índice de Tabelas:

Tabela 1 Constituição do córtex das glândulas supra-renais.....	29
Tabela 2 Causas endógenas de Hipertiroidismo e respetivas características	34
Tabela 3 Osmolalidade dos PCI.....	43

1 Introdução

O Iodo foi descoberto em 1811 pelo francês Barnard Courtois enquanto produzia cinza de algas marinhas para obtenção de sais de sódio e potássio e acidentalmente adicionou uma maior quantidade de ácido sulfúrico, que levou ao aparecimento de um vapor violeta que ao condensar se transformou em cristais com a cor e o brilho da grafite (1,2). No entanto, só em 1814 é que o Iodo foi identificado como um novo elemento por Joseph Louis Gay-Lussac, a sua produção iniciou-se no mesmo ano e em 1816 foi usado pela primeira vez como agente de esterilização de material médico (1,2).

Os radiofármacos consistem na associação de um isótopo radioativo (radionuclídeo) com um fármaco (3). Quando utilizados em diagnóstico os radiofármacos acumulam-se em tecidos alvo emitindo posteriormente radiação que ao atravessar o organismo é detetada externamente, é a distribuição anormal do radiofármaco no organismo permite detetar alterações patológicas (1,4). Já em terapêutica são utilizados radiofármacos emissores de partículas com propriedades citotóxicas que ao acumularem-se nos tecidos alvo induzem ruturas nas cadeias de DNA, levando à destruição das células (1,4).

Os compostos de iodo radiativo (^{123}I , ^{124}I , ^{125}I e ^{131}I) têm uma vasta aplicação em Medicina Nuclear como radiofármacos, sendo utilizados para fins de diagnóstico como terapêutica (1). O ^{131}I é o único radioisótopo a ser utilizado em diagnóstico e em terapêutica, sendo útil no diagnóstico e terapêutica de doenças da glândula tiroide como o Hipertiroidismo ou o Carcinoma Diferenciado da Tiroide (1,4). Nos últimos anos, devido aos avanços em Medicina Nuclear, o ^{123}I tem vindo a substituir o ^{131}I nas técnicas de diagnóstico, por emitir menor dose de radiação para os doentes (1).

A Radioiminoterapia, ou seja, a utilização de anticorpos monoclonais marcados com radionuclídeos, é uma área promissora no tratamento de doenças oncológicas, uma vez que é dirigida especificamente para antígenos expressos por células tumorais (4). Atualmente o ^{131}I é o único radioisótopo com aplicabilidade nesta área da Medicina Nuclear (4).

O iodo mantém também o seu papel dominante como agente de contraste desde 1895 devido ao seu coeficiente de absorção de Raios-X que permite obter um maior contraste para os diferentes órgãos (1). Os produtos de contraste iodados são utilizados em Tomografia Computorizada, angiografia e urografia (1).

2 Objetivos

A presente monografia tem como objetivos abordar as diferentes propriedades químicas do Iodo e dos seus principais isótopos radioativos, os seus métodos de obtenção e as principais aplicações em Medicina Nuclear, como agentes de diagnóstico e terapêutica. Adicionalmente, são abordados os Produtos de Contraste Iodados e as suas propriedades.

3 Materiais e Métodos

Para a elaboração da presente monografia procedeu-se inicialmente à obtenção de informação credível sobre o tema em estudo, através consulta de fontes de informação terciárias, como os livros *Fundamentals of Nuclear Pharmacy*; *Radiopharmaceuticals for therapy*; *The Pathophysiologic Basis of Nuclear Medicine*; *Nuclear Medicine Therapy*; *Thyroid Cancer: A Comprehensive Guide to Clinical Management* e capítulos relevantes do livro *Nuclear Endocrinology*.

Numa segunda fase, foram consultadas *guidelines* e manuais técnicos da Associação Europeia de Medicina Nuclear (EANM) e da Agência Internacional de Energia Atômica (IAEA).

Posteriormente, procedeu-se também, a uma pesquisa de artigos em bases de dados online, como a *Pubmed* utilizando palavras-chave como “Iodo”, “radiofármacos”, “diagnóstico”, “terapêutica”, “m-IBG-[¹³¹I]”, “59-NP-[¹³¹I]”, “RISA-[¹²⁵I]”, “neuroblastoma”, “Tositumomab-[¹³¹I]”, “tiroide”, “Hipertiroidismo”, “Doença de Graves”, “glândula supra-renal” cruzando as mesmas. Selecionaram-se os artigos de acordo com os objetivos da presente monografia pela leitura dos resumos. Da mesma forma, foi ainda realizada a pesquisa de artigos e informação pertinente no motor de busca *Google Scholar*.

4 Resultados

4.1 Fundamentos Teóricos da Medicina Nuclear

4.1.1 Definição de Radiofármaco

Um radiofármaco/medicamento radiofarmacêutico é qualquer medicamento que, pronto a utilizar, contém um ou mais radionuclídeos (isótopos radioativos) incorporados para fins médicos (5,6). Os radiofármacos não possuem efeitos farmacológicos e são utilizados em quantidades vestigiais não havendo relação dose-resposta, diferenciando-se assim dos fármacos convencionais (3,6). Em Medicina Nuclear, os radiofármacos são utilizados para fins de diagnóstico (aproximadamente 95%) e de terapêutica (3,6,7).

Um radiofármaco é constituído por um radionuclídeo que assegura as características radioativas desejadas e por um fármaco que devido à sua estrutura ou propriedades químicas determina a distribuição *in vivo* e a ação fisiológica do radiofármaco, ditando a aplicabilidade do radiofármaco (3,6).

O fármaco escolhido deve ser seguro e não tóxico para administração humana (3,7). Quanto ao radionuclídeo, a sua radiação deve ser facilmente detetada por instrumentos nucleares com uma dose mínima para o doente (3,7).

A Medicina Nuclear obtém as imagens através da administração de radiofármacos seguida da medição externa da radiação emitida que atravessa o organismo, ao contrário das técnicas radiológicas convencionais, que medem a absorção da radiação aplicada externamente (8). A dose de radiofármaco necessária a um exame é muito mais baixa do que a dose de agentes de contraste utilizada em outras técnicas de diagnóstico, tais como a Radiografia e a Ressonância Magnética à Imagem (RMI) (8). Assim, em Medicina Nuclear não ocorrem efeitos farmacológicos, sendo uma técnica não invasiva que permite avaliar o órgão tanto a nível morfológico como funcional (8).

Para fins terapêuticos, a Medicina Nuclear utiliza radiofármacos que ao imitar radiação ionizante provocam a destruição de células tumorais em órgãos/tecidos alvo (8). A captação do radiofármaco no órgão alvo deve ser seletiva, de modo a minimizar os efeitos secundários, que são uma das grandes desvantagens da radioterapia externa em que é difícil controlar a dose de radiação fornecida (8).

4.1.2 Características de um radiofármaco ideal

Uma vez que os radiofármacos são administrados em humanos devem ser estéreis, apirogênicos e submetidos a testes de controlo de qualidade idênticos aos dos fármacos convencionais (3). Devido a várias limitações na deteção de radiações pelos aparelhos de avaliação utilizados, os radiofármacos devem possuir algumas características importantes que são apresentadas de seguida (3):

- Facilidade de obtenção e disponibilidade

O processo de produção de um radiofármaco deve ser fácil, pouco dispendioso e estar disponível em qualquer Centro de Medicina Nuclear (3,8). Os métodos de produção de radionuclídeos complexos ou compostos marcados aumentam o custo dos radiofármacos (3,8). A distância geográfica entre o utilizador e o fornecedor também pode limitar a disponibilidade dos radiofármacos de curta duração (3,8).

- Tempo de semi-vida efetivo curto

Um radionuclídeo sofre decaimento segundo um tempo de semi-vida ($t_{1/2}$) definido, designado de $t_{1/2}$ física, que é independente de qualquer condição física e química e é característico de um radionuclídeo em específico (3,8).

Os radiofármacos administrados em humanos são eliminados do sistema biológico por meio dos mecanismos existentes (excreção renal, biliar, transpiração) (3,8). Assim, todos os radiofármacos têm um tempo de semi-vida biológica que corresponde ao tempo necessário para que metade do radiofármaco seja eliminado do organismo (3,8).

Num sistema biológico, o desaparecimento de um radiofármaco deve-se ao decaimento físico do radionuclídeo e à eliminação biológica do radiofármaco (3,8). A combinação destes dois parâmetros é designada por tempo de meia-vida efetiva (3,8). Pretende-se assim que o tempo de meia-vida efetiva seja suficientemente curto para minimizar a exposição do doente à radiação, mas suficientemente longo para permitir a formação e processamento de imagens (8).

4.1.2.1 Radiofármacos com utilidade em diagnóstico

O uso de radiofármacos na obtenção de imagens para avaliar a função dos órgãos e o envolvimento da doença é uma característica única da Medicina Nuclear (4).

Os radiofármacos usados em diagnóstico geralmente contêm radionuclídeos emissores de raios γ e não devem conter radionuclídeos que emitam partículas α e β , devido aos danos que estas partículas causam nos tecidos (3,8).

Os radionuclídeos utilizados devem decair por captura eletrônica (CE) ou transição isomérica (TI) sem conversão interna (3). Para estudos de diagnóstico o radionuclídeo deve emitir radiação γ com energia preferencialmente entre 30 e 300 keV (3,8). Uma vez que, abaixo dos 30 keV, os raios γ são absorvidos pelo tecido e não são detectados externamente e acima dos 300 keV a colimação efetiva dos raios γ pode não ser alcançada com os colimadores tradicionais produzindo imagens de má qualidade (3,8).

Para um estudo de diagnóstico, é desejável que o radiofármaco esteja localizado preferencialmente no órgão em estudo, pois a atividade do radionuclídeo em áreas não alvo pode diminuir os detalhes estruturais da imagem do órgão alvo (3).

Um radiofármaco ideal deve ter todas as características mencionadas anteriormente para fornecer a máxima eficácia no diagnóstico libertando a menor dose de radiação para o doente (3).

4.1.2.2 Radiofármacos com utilidade em terapêutica

Os radiofármacos utilizados em terapia são moléculas radiolábeis desenhadas para libertar doses terapêuticas de radiação ionizante em locais específicos do organismo, principalmente em tecidos tumorais (9). A radiação ionizante induz danos irreversíveis no DNA nuclear por indução de ruturas na dupla cadeia, o que inibe a proliferação celular (4).

Os radionuclídeos emissores de partículas α , β^- e elétrons de Auger têm sido usados no desenvolvimento de radiofármacos utilizados em terapia (4). O tipo de partículas a utilizar depende do tamanho do tumor, da distribuição intra-tumoral e da farmacocinética do radiofármaco (4,9,10). As partículas β^- podem induzir danos em grandes volumes de células que se estendem até vários milímetros, enquanto as partículas α induzem danos em pequenos volumes de células (4,9). Os elétrons Auger são efetivos apenas dentro dos núcleos celulares pelos danos que provocam no DNA (4,9).

A emissão de raios γ pode acompanhar a emissão de partículas, mas não contribui para a eficácia da terapêutica, aumentando a dose de radiação para os tecidos saudáveis (8). No entanto, quando estão presentes é possível, através das imagens obtidas, avaliar a captação do radiofármaco, fazer um estadiamento da doença e monitorizar a resposta à terapêutica (4,8,9).

4.2 O iodo como elemento químico

4.2.1 Química do iodo

O Iodo, I, é um elemento não metálico pertencente ao Grupo 17 (família dos Halogéneos) da Tabela Periódica, com número atômico 53 e massa atômica de 126,90447 (1). São conhecidos 37 isótopos do Iodo com massas atômicas compreendidas entre 108 e 144 (^{108}I e ^{144}I), sendo o ^{127}I o único isótopo estável (11). No Anexo 1 apresenta-se um resumo das características atômicas, químicas e físicas do Iodo.

Os isótopos radioativos ^{123}I , ^{124}I e ^{131}I possuem várias aplicações em Medicina Nuclear, enquanto que o isótopo ^{125}I é frequentemente utilizado em investigação biomédica (11).

Os Produtos de Contraste Iodados (PCI), são uma aplicação importante do iodo, uma vez que mantém o seu papel dominante devido aos coeficientes de atenuação dos Raios-X elevados, permitindo que o material de contraste apareça radiopaco (1,12). O único objetivo dos agentes de contraste extracelular usados na Tomografia Computorizada (TC), angiografia, ou urografia é a simples absorção dos raios-X, ou seja, não deve ocorrer nenhuma interação com o organismo (12).

As soluções de Iodo e Iodetos são os desinfetantes mais antigos, sendo utilizados aproximadamente durante 200 anos devido à sua eficácia, estabilidade e baixo custo (1). A este grupo pertencem os iodóforos que resultam da combinação do iodo com um transportador (agente complexante) de elevado peso molecular (1).

As soluções de Iodo ou iodóforos são efetivas contra uma ampla gama de microrganismos incluindo Bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, Bacilo da Tuberculose, alguns esporos bacterianos, leveduras, outros fungos, protozoários e vírus como HIV, Vírus da Hepatite B (VHB) (1,13,14). O Iodo e os iodóforos exercem os seus efeitos antimicrobianos através da destruição química das paredes celulares e dos componentes celulares (13).

A Iodopovidona é um iodóforo que resulta da combinação de polivinilpirrolidina (13,14). As soluções alcoólicas de iodopovidona contêm as propriedades das soluções aquosas de iodopovidona combinadas com as propriedades do álcool, que permite uma ação antisséptica mais rápida do produto (14).

Nos testes antimicrobianos clássicos a iodopovidona mostrou ser eficaz na eliminação de *Staphylococcus aureus* Meticilina Resistentes (MRSA), foi também demonstrada a inibição do

crescimento de *S. epidermidis* e *S. aureus* e a inibição da formação de biofilmes por *Staphylococcus* em concentrações sub-inibitórias (13).

4.2.2 Função do iodo no organismo

O Iodo é um oligoelemento vital para o organismo humano que deve ser ingerido regularmente na alimentação (15). O Iodo é um elemento indispensável para a saúde, por ser necessário na síntese de hormonas tiroideias que são essenciais no crescimento, desenvolvimento cerebral e de outros órgãos, função reprodutora e na regulação da frequência cardíaca e temperatura corporal (15–18).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) considera que a carência de iodo é a principal causa mundial evitável de doenças mentais e de desenvolvimento (15). Por entrar na composição da tiroxina (T4) e da 3,5,3'- triioditironina (T3) a glândula tiroideia concentra, só ela, 99% do iodo contido no organismo, pelo que o seu teor na alimentação condiciona o funcionamento da tiroide e o aparecimento de algumas patologias tiroideias (15).

As necessidades de iodo aumentam desde o nascimento até à adolescência mantendo-se depois constantes no adulto, exceto na gravidez e na amamentação em que as necessidades são maiores (15). A maior parte do iodo vem da alimentação e a sua quantidade nos alimentos e na água varia significativamente em função da zona geográfica de onde provêm (15,19). As doses recomendadas para cada faixa etária encontram-se no Anexo 2.

Após a ingestão o iodo é rapidamente absorvido no estômago e no duodeno, sendo depois transportado através da circulação sanguínea para a tiroide, para os rins para ser excretado (aproximadamente 90%) ou para outros locais onde sofre acumulação como as glândulas salivares, glândulas da mucosa gástrica, pele, tecido mamário ou placenta (20,21).

A absorção de iodo pela tiroide realiza-se através de uma proteína transportadora Sódio/Iodo (NIS), que se encontra na membrana basolateral das células foliculares da tiroide (20,21). A atividade desta proteína é regulada pela Hormona Tiroestimulina (TSH), que por sua vez está dependente das concentrações de iodo em circulação (20,21). Já no interior das células tiroideias o iodo é oxidado pela peroxidase tiroideia (TPO), o que permite a sua ligação à tirosina formando a 3- moniodotirosina (MIT) e a 3,5- diiodotirosina (DIT) que ao combinarem-se dão origem à tiroxina (T4) e Triiodotironina (T3) (20,21).

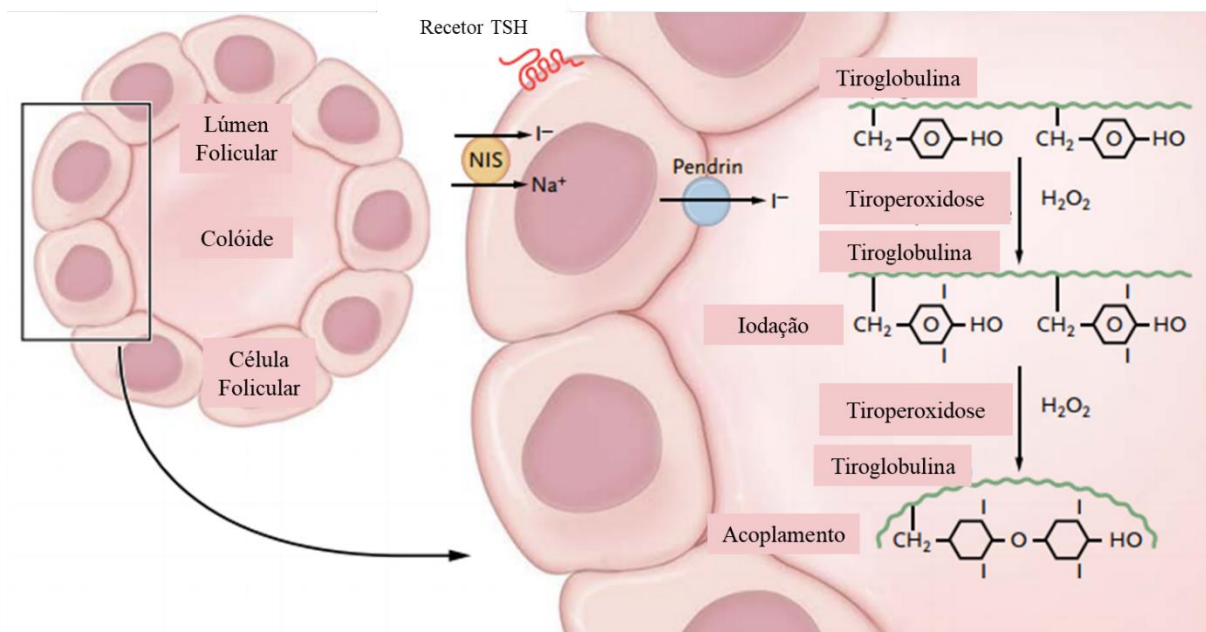


Figura 1 Síntese das Hormonas da Tiroide

Adaptado de (67).

Existem várias consequências da deficiência de iodo, na população em geral (15). As mais importantes são o bócio, o hipotireoidismo, e nos casos mais graves atraso mental, cretinismo e o aumento da mortalidade neonatal e infantil (15,17,18,20,22). O desenvolvimento de bócio deve-se ao aumento da captação de iodo pela tiroide por estimulação da TSH de forma a produzir hormonas tiroideias em quantidade suficiente para as necessidades do organismo (15).

O excesso de aporte de Iodo pode causar alterações na função tiroideia, embora a maior parte dos indivíduos tolere uma ingestão elevada de iodo, sendo que uma ingestão até 1000µg/dia é considerada segura em indivíduos saudáveis (20,22). Após uma exposição elevada a níveis de iodo a secreção hormonas tiroideias é temporariamente inibida por diminuição da entrada de iodo na glândula - efeito agudo de Wolff-Chaikoff (20,22). A falha do efeito agudo de Wolff-Chaikoff pode resultar em Hipertireoidismo por excesso de iodo designado fenómeno de Jód-Basedow, que é mais frequente em indivíduos com bócio difuso não-tóxico ou nodular residentes em regiões onde há carência de iodo (20,22).

4.3 O iodo como radionuclídeo em Medicina Nuclear

4.3.1 Radionuclídeos de iodo

As principais características dos isótopos radioativos do iodo encontram-se resumidas no Anexo 3.

4.3.1.1 Iodo-123 (^{123}I)

O isótopo Iodo-123 (^{123}I) é muito útil em Medicina Nuclear pelas suas características de radiação, apresenta decaimento radioativo por Captura Eletrônica (CE) com emissão de um fóton γ de energia 159 keV e um $t_{1/2}$ de 13,2h (3).

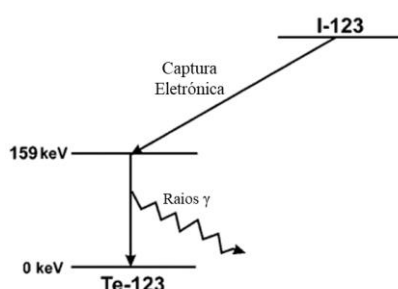


Figura 2 Esquema de decaimento do ^{123}I

Adaptado de (25).

O ^{123}I pode ser produzido direta ou indiretamente em ciclotrão por reações nucleares sucessivas (3). Ao ser obtido pelo método direto há maior probabilidade de ocorrerem contaminações por outros isótopos do iodo como o ^{124}I e o ^{125}I , dependendo do tipo de alvo ou da partícula de irradiação. As reações possíveis para a obtenção de ^{123}I pelo método direto são: $^{121}\text{Sb}(\alpha, 2n)^{123}\text{I}$, $^{123}\text{Te}(p, n)^{123}\text{I}$, $^{122}\text{Te}(d, n)^{123}\text{I}$, e $^{124}\text{Te}(p, 2n)^{123}\text{I}$ (3). No método indireto, a reação nuclear inicia-se com a produção de ^{123}Xe obtendo-se unicamente ^{123}I sem contaminações por outros isótopos de Iodo (3).

De todos os isótopos do Iodo, o ^{123}I é o mais adequado para procedimentos de diagnóstico *in vivo*, devido $t_{1/2}$ (13,2 h), energia dos fótons (159 keV) e às baixas doses de radiação que são libertadas para o doente, sendo um dos radionuclídeos mais usados como agente radioativo de diagnóstico em SPECT (1,3).

O ^{123}I é utilizado na obtenção de imagens da glândula tiroideia, uma vez que além das características mencionadas anteriormente possui elevada biodistribuição no organismo e absorção por parte da tiroide sendo o radionuclídeo de eleição na avaliação do funcionamento

da tiroide, presença de tiroide ectópica e na obtenção de imagens de corpo inteiro no Carcinoma Diferenciado da Tiroide (DTC) (3,21).

4.3.1.2 Iodo-124 (^{124}I)

O Iodo-124 (^{124}I) possui um decaimento radioativo com emissão de positrões (β^+) com um $t_{1/2}$ de 4,2 dias (23%) e raios γ de várias energias. São estas características que fazem do ^{124}I uma oportunidade para aplicação em sistemas de Tomografia de Emissão de Positrão (PET) (23,24).

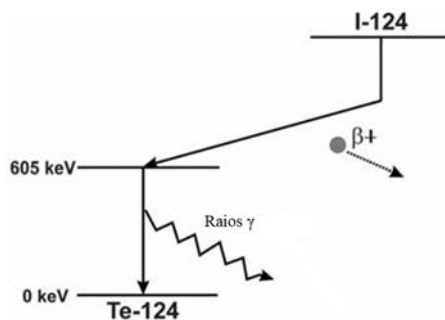


Figura 3 Esquema decaimento do ^{124}I

Adaptado de (25).

O isótopo ^{124}I é preferencialmente produzido em ciclotrão de elevada energia através da reação $^{124}\text{Te}(d,2n)^{124}\text{I}$ sendo facilmente transportado para o local onde será utilizado (23,24,26). Mais recentemente com o aparecimento dos ciclotrões de baixa energia a reação $^{124}\text{Te}(p,n)^{124}\text{I}$ tem vindo a ser mais utilizada uma vez que proporciona níveis mais elevados de pureza (27).

Devido à emissão de β^+ , o ^{124}I pode ser utilizado em PET, podendo também fornecer imagens de elevada resolução em Tomografia Computorizada por Emissão de Fóton Único (SPECT) (1). A utilização de ^{124}I -PET pode levar a alterações significativas no procedimento terapêutico no Carcinoma Diferenciado da Tiroide com administração de doses mais seguras e efetivas (28). A combinação de ^{124}I -PET com Tomografia Computorizada (TC) tem vindo a ser utilizada ao longo dos últimos anos fornecendo ferramentas valiosas no Carcinoma Diferenciado da Tiroide (DTC) para confirmar ou reavaliar o estadió tumoral, visualizar a presença de metástases e elaborar planos terapêuticos após cirurgia (23,26,29).

Uma vez que possui um $t_{1/2}$ prolongado o ^{124}I é útil na avaliação da farmacocinética de anticorpos monoclonais com processos biológicos lentos, no entanto, limita o uso deste radioisótopo em diagnóstico por possibilidade de exposição a doses elevadas de radiofármaco (1).

4.3.1.3 Iodo-125 (^{125}I)

O Iodo-125 (^{125}I) com $t_{1/2}$ de 59,4 dias e decaimento radioativo por CE com emissão de fótons γ de energia de 35,5 keV (1,4,11). Apenas 6,68% desse estado excitado se desintegra até ao radionuclídeo estável de ^{125}Te , decaindo o restante por conversão interna com emissão raios-X com energia de 27 keV (3,4,10,30). Apesar de ser deficiente em neutrões o ^{125}I é o único radioisótopo que pode ser produzido em larga escala em ciclotrão (4,10).

Este radionuclídeo é obtido através do ^{124}Xe presente no Xe natural enriquecido em 99% (30). Ao ser irradiado no reator nuclear o ^{124}Xe dá origem a ^{125}Xe que decai com emissão de β^- dando origem ao isótopo ^{125}I , segundo a reação: $^{124}\text{Xe}(n,\gamma)^{125}\text{Xe} \rightarrow ^{125}\text{I}$ (4,30,31).

O $t_{1/2}$ longo permite que o ^{125}I seja frequentemente utilizado na produção de compostos radiomarcados para procedimentos *in vivo*, testes bioquímicos e alguns ensaios radioimunológicos (3,32).

Atualmente este radioisótopo desempenha um papel importante em terapia, pois é utilizado como fonte selada em braquiterapia (radioterapia interna) sob a forma de implante (1,3). É útil no tratamento de cânceros do olho, mama, próstata (tratamento de 1ª linha), e cérebro (após cirurgia) (3,10,32).

4.3.1.4 Iodo-131 (^{131}I)

O Iodo-131 (^{131}I) possui um decaimento radioativo com emissão de partículas β^- e raios γ (4). As partículas β^- apresentam uma energia média de 192 keV e uma energia máxima de 600 keV, um $t_{1/2}$ de 8,1 dias e um alcance de 0,8 mm, os raios γ possuem uma energia de 364 keV (10,33).

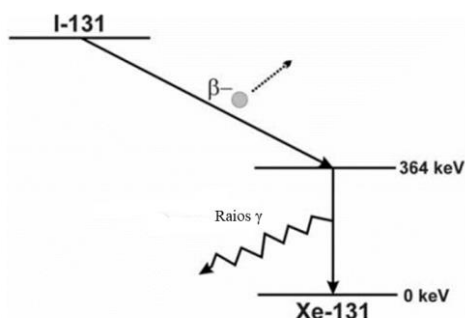


Figura 4 Esquema de decaimento do ^{131}I

Adaptado de (25).

O ^{131}I é utilizado em diagnóstico e terapêutica há vários anos, sendo o mais importante dos radionuclídeos produzidos em reator nuclear (1,4). É facilmente obtido por fissão nuclear do

^{235}U segundo a reação $^{235}\text{U}(\text{n},\text{f})^{131}\text{I}$ ou por bombardeamento do ^{130}Te com neutrões num reator nuclear: $^{130}\text{Te}(\text{n},\gamma)^{131}\text{Te} \rightarrow ^{131}\text{I}$ (4,34).

A primeira utilização do ^{131}I como agente terapêutico foi reportado em 1941 e desde aí continua a ser usado amplamente em todo o mundo para tratamento do Hipertiroidismo e do Carcinoma Diferenciado da Tiroide (papilar e folicular) (9,33). A sua efetividade no tratamento destas doenças deve-se à sua especificidade para ser absorvido pelas células da tiroide, fornecendo posteriormente irradiação seletiva para a glândula tiroideia ou células tumorais aí presentes (9,33,34).

A emissão de raios γ de elevada energia facilita a obtenção de imagens, embora com baixa resolução, que permitem avaliar a captação do radioisótopo antes da administração de doses terapêuticas, sem aumentar significativamente a carga de radiação para o doente. (9,21). Apesar de não ser muito utilizado na obtenção de imagens de diagnóstico da glândula tiroideia devido às doses de radiação absorvidas pelo doente, do longo $t_{1/2}$ e da emissão de partículas β^- , é muito útil na deteção de metástases e recorrências do Carcinoma Diferenciado da Tiroide (9,21).

O ^{131}I tem sido também utilizado na marcação de vários compostos utilizados em diagnóstico e terapêutica e no tratamento paliativo da dor óssea (3).

4.3.2 Deteção da Radiação

A deteção e posterior reconstrução das imagens dos raios γ emitidos pelos radiofármacos é realizada por câmaras de cintilação também designadas de câmaras Gama ou de Anger (4). A câmara Gama é constituída principalmente por um Colimador (que seleciona a radiação), por um Detetor que contém um ou mais Cristais de NaI(Tl) em conjunto com uma série de tubos fotomultiplicadores, um pré-amplificador, um amplificador, um analisador da amplitude das radiações, um circuito de posicionamento e um tubo de raios catódicos (3).

Os raios γ emitidos pelos radionuclídeos são detetados pelo cristal de cintilação e desta interação resultam sinais luminosos que são posteriormente amplificados pelos tubos fotomultiplicadores (3,4,8).

A reconstrução das imagens é realizada com recurso a um *software* que converte o sinal detetado nos diferentes pontos dos cristais de cintilação em imagens (4). Estas imagens são tradicionalmente chamadas de cintigrafias e proporcionam a visualização bidimensional da região de interesse (4).

4.3.2.1 Técnicas de SPECT e de PET

Em Medicina Nuclear existem duas técnicas que permitem a obtenção de imagens com base no tipo de radionuclídeos utilizados: SPECT (Tomografia Computorizada por Emissão de Fóton Único) em que são utilizados radionuclídeos emissores de radiação γ (^{99m}Tc , ^{123}I , ^{67}Ga e ^{111}In) e PET (Tomografia de Emissão de Positrão) em que são usados radionuclídeos emissores β^+ (^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , ^{68}Ga e ^{82}Rb) (3).

A técnica SPECT produz uma imagem tomográfica, que mostra a distribuição da radiação no corpo do doente, à medida que o detetor vai rodando até 180° ou 360° à sua volta (3,4,8). As imagens obtidas são posteriormente reconstruídas no plano transversal, sagital e coronal, permitindo obter imagens tridimensionais em tempo real (3,4).

O desenvolvimento da SPECT permitiu obter imagens de vários órgãos (coração, pulmões, fígado, rins), tecidos inflamados ou infetados, identificar metástases e a extensão dos tecidos tumorais (4).

A energia ideal para um equipamento de SPECT deve ser próxima de 150 keV, embora a radiação recebida pelo doente seja comparável à recebida aquando da realização de uma simples investigação radiográfica, porque os radiofármacos são administrados em pequenas quantidades (6).

A técnica PET é baseada na deteção coincidente de dois fótons de 511 keV com a mesma direção, mas com sentidos opostos resultantes da aniquilação de um positrão, proveniente do decaimento β^+ (3,8). São utilizados dois detetores em coincidência e os dados recolhidos em vários ângulos à volta do eixo do corpo do doente de forma a reconstruir imagens da distribuição do radiofármaco nos locais de interesse, permitindo o diagnóstico clínico (3,8).

A elevada sensibilidade desta técnica tomográfica e a quantificação excelente das concentrações dos radiofármacos distribuídos pelos tecidos são as vantagens da PET em relação à SPECT (4). Por outro lado, o $t_{1/2}$ mais longo dos radionuclídeos utilizados em SPECT permitem aumentar o período de tempo para a observação dos radiofármacos *in vivo* por várias horas ou dias após a sua administração (4).

Embora permitam detetar tecidos tumorais e anormalidades metabólicas as técnicas SPECT e PET não permitem recolher informação anatómica (4,7). A recente combinação das imagens obtidas por PET com imagens obtidas por Tomografia Computorizada (TC) ou Ressonância Magnética à Imagem (RMI) permite obter imagens com elevado rigor anatómico e informações funcionais, levando a uma maior precisão no diagnóstico (4,7).

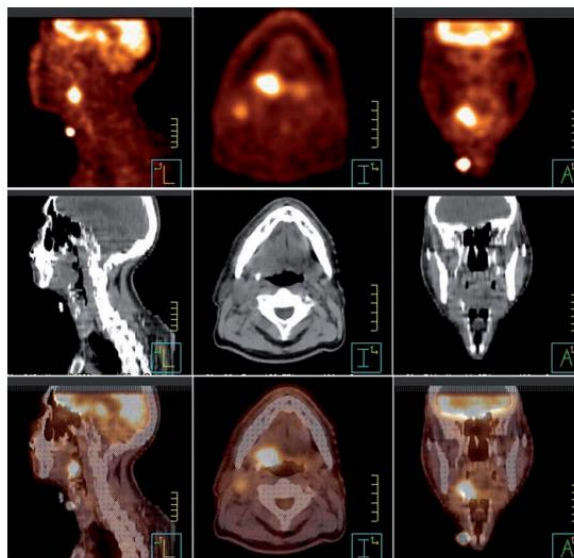


Figura 5 Imagens PET/TC de doentes com cancro da cabeça e pescoço.

Na primeira série as imagens foram obtidas por PET, na segunda por TC e na terceira por fusão das imagens anteriores. Adaptado de (21).

4.4 Aplicações do iodo em diagnóstico

4.4.1 Aplicações do iodo no diagnóstico de patologias da tiroide

A captação ativa de iodeto (I^-) pelas células foliculares da tiroide faz com que a concentração deste ião na glândula seja 30 a 50 vezes superior à concentração presente na corrente sanguínea, o que permite a utilização dos isótopos radioativos de Iodo em diagnóstico das patologias da tiroide (35). Os radiofármacos mais utilizados na avaliação estrutural e funcional desta glândula são o $NaI-[^{131}I]$ e $NaI-[^{123}I]$ (3). As características das soluções injetáveis de $NaI-[^{131}I]$ e $NaI-[^{123}I]$ estão descritas no Anexo 4.

Os estudos clínicos de captação do ^{131}I e ^{123}I pela tiroide e as cintigrafias da tiroide são frequentemente realizadas em conjunto, mas em aparelhos de deteção de radiação diferentes que fornecem informações diferentes, embora complementares (3). As cintigrafias são obtidas

com uma câmara gama, já os estudos de captação são realizados com recurso a uma sonda detetora de radiação gama, que não gera imagens (3).

4.4.1.1 Estudos de captação

Os estudos de captação permitem realizar um diagnóstico diferencial da tireotoxicose, distinguindo os casos onde a captação dos compostos de iodo radioativo (RAI) é normal ou elevada (Doença de Graves e Bócio Nodular Tóxico) de outras onde a captação de RAI é praticamente nula (Tiroidite) (36,37). As causas mais comuns de tireotoxicose são apresentadas no Anexo 4. Os estudos de captação são também úteis no cálculo das doses terapêutica de ^{131}I a utilizar em doentes com Doença de Graves (37).

Nos estudos de captação do iodeto, são administrados cerca de 10-15 mCi (0,37-0,56 MBq) de $\text{NaI}-[^{131}\text{I}]$ ou 100 mCi (3,7 MBq) de $\text{NaI}-[^{123}\text{I}]$ em forma de cápsula ou solução (3,37). Após a administração oral de $\text{NaI}-[^{131}\text{I}]$ ou $\text{NaI}-[^{123}\text{I}]$, o iodeto é absorvido através do intestino e num intervalo de 3h é atingida a concentração máxima no sangue (3). Até 90% da dose administrada é excretada pelos rins e apenas uma pequena fração pelas fezes e suor (3). A excreção urinária é aproximadamente 50% nas primeiras 24h após a administração, pelo que a determinação da captação do iodeto por parte da tiroide é realizada entre 6 a 24h após a sua administração (3).

Antes da determinação da quantidade de iodeto captado pela tiroide do doente é necessário determinar a atividade da radiação de fundo da sala (3). Para esse efeito utiliza-se uma cápsula com a mesma composição da cápsula a administrar ao doente, que é colocada numa tiroide padrão (3,37). A quantidade absorvida pela tiroide padrão é determinada com recurso a uma sonda e deverá também ser obtida uma contagem da radiação de fundo da sala (3,37). Após estas determinações, é administrada ao doente a(s) cápsula(s) com a quantidade de iodo radioativo necessária para que num intervalo entre 6 a 24h se iniciem as contagens (3,37). Para a determinação da quantidade de RAI absorvida pela tiroide é necessário saber qual a atividade destes compostos em todo o organismo, para este efeito realizam-se contagens também ao nível da coxa (3,37).

A captação de RAI por parte da tiroide é calculada em percentagem aplicando a seguinte fórmula:

$$\% \text{ captação de iodo radioactivo} = \frac{A-B}{C-D} \times 100 \quad (1)$$

Em que A é número de contagens/min ao nível da tiroide, B o número total de contagens ao nível da coxa, C o número de contagens da tiroide padrão corrigido para decaimento ao longo

do tempo e D o número de contagens/min da radiação de fundo da sala corrigido para o decaimento ao longo do tempo (3).

Os valores normais nos estudos de captação de NaI- ^{131}I ou NaI- ^{123}I estão entre 7-20% após 6 h e 10-35% 24 h após a administração dos compostos, embora estes valores variem de instituição para instituição (3). Alguns fármacos interferem com a captação de RAI pela tiroide pelo que devem ser suprimidos antes da realização do estudo tendo em conta os seus tempos de semi-vida (3).

4.4.1.2 Estudos de morfologia por cintigrafia com NaI- ^{123}I e NaI- ^{131}I

A cintigrafia da tiroide assume um papel fundamental na avaliação do tamanho e forma da glândula, permitindo detetar aumentos difusos, disparidade no tamanho dos lóbulos, identificar a presença de um ou vários nódulos nos seus diferentes estadios e visualizar a presença de tecido tiroideu ectópico (25,38).

Para a realização de cintigrafias, tal como nos estudos de captação, são utilizados os radiofármacos NaI- ^{131}I ou NaI- ^{123}I (3). A dose de NaI- ^{131}I a administrar é de 100 mCi (3,7 MBq) e a dose de NaI- ^{123}I deverá variar entre 200 e 400 mCi (7,4-14,8 MBq) segundo a Sociedade de Medicina Nuclear, sendo a dose de 300 mCi (11,1 MBq) a mais utilizada (3,25). As imagens da tiroide são obtidas através de uma câmara gama 24h após a administração oral dos radiofármacos (3).

Contudo, o ^{131}I possui algumas desvantagens como agente de diagnóstico devido à emissão de raios γ de elevada energia, que diminui a qualidade das imagens obtidas, e emissão de partículas β^- (10,39). A emissão de partículas β^- durante a fase de diagnóstico diminui o efeito da terapêutica posterior por diminuição da absorção do radioisótopo pelo tecido tiroideio – efeito de stunning (39). Por sua vez, o ^{123}I é considerado um excelente agente de diagnóstico, tanto pela baixa energia dos raios γ emitidos, ótima para as câmaras gama convencionais, como pelo seu curto $t_{1/2}$ e por não emitir partículas, diminuindo a exposição dos doentes à radiação (39). Vários estudos revelaram que o ^{123}I possui uma elevada sensibilidade permitindo detetar recorrências e metástases no Carcinoma Diferenciado da Tiroide (DTC) (39).

A avaliação funcional dos nódulos palpáveis é uma das indicações clínicas para realização da cintigrafia à tiroide e tem por base as alterações na captação de RAI em relação ao tecido circundante (38). Os nódulos palpáveis podem ser classificados como: frio, quente, indeterminado, normofuncionante ou hiperfuncionante (25).

- Nódulo frio, hipofuncionante ou não-funcionante significa que o nódulo possui uma captação reduzida de RAI relativamente ao tecido normal ou anormal adjacente (25). Embora a maioria dos nódulos represente um tecido benigno (Adenoma da Tireoide), a incidência de Carcinoma da Tireoide nestes nódulos varia entre 5 a 15%, tratando-se de um nódulo solitário (38).

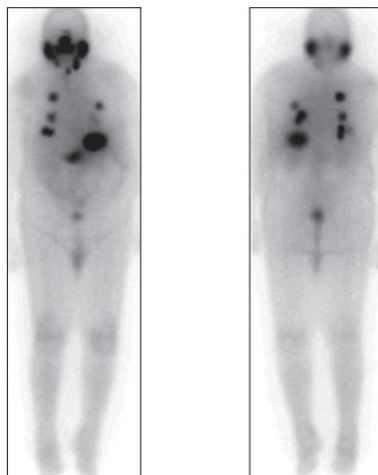
- Nódulo indeterminado, normofuncionante indicam que não há anormalidades na imagem ou que a função do nódulo palpável não pode ser determinada. Neste caso podem estar presentes nódulos de pequenas dimensões na região posterior da tireoide “obscurecidos” pela captação de RAI pelos tecidos normais da tireoide (25).

- Nódulos quentes ou hiperfuncionantes indicam uma captação aumentada de RAI relativamente aos tecidos da tireoide normais (25,38). Um nódulo quente ou hiperfuncionante pode ser hipertrófico e estar sob regulação da TSH ou autónomo e não depender da regulação por TSH (25). A presença destes nódulos está relacionada frequentemente com processos benignos (25,38).

A obtenção de imagens do corpo inteiro é utilizada para deteção de metástases no Carcinoma Diferenciado da Tireoide ou tecido tireoideu com função residual 4 a 6 semanas após tireoidectomia (3,10,25,38). Os RAI são captados pelo tecido residual e por 75% dos Carcinomas Diferenciados da Tireoide (38). O radionuclídeo ^{131}I é o mais utilizado na obtenção de imagens de corpo inteiro, embora nos últimos anos tenha vindo a ser substituído pelo ^{123}I pelas suas propriedades como agente de diagnóstico mencionadas anteriormente (25).

A dose a administrar oralmente de $\text{NaI-}[^{131}\text{I}]$ deve estar entre 74 e 370 MBq (2-10 mCi), doses iguais ou inferiores a 74 MBq, embora permitam diminuir o efeito de stunning não são tão vantajosas na obtenção de imagens (3,10). A dose a utilizar de $\text{NaI-}[^{123}\text{I}]$ deverá ser de 185 MBq (5 mCi) (38).

Normalmente, o iodo acumula-se no nariz, glândulas salivares, glândulas mamárias, boca, esófago, estômago, intestino, colón e fígado o que torna estes órgãos pontos quentes que devem ser interpretados cuidadosamente quando há suspeitas de tecidos tiroideus ectópicos ou metástases, os locais que requerem maior atenção são cabeça e pescoço, fígado, pulmões e osso devido à maior probabilidade da presença metástases ou tecidos ectópicos (3,38).



**Figura 6 Cintigrafia de corpo inteiro com NaI-[¹³¹I]
antes e após terapêutica.**

Adaptado de (68).

Na obtenção de imagens através de câmara gama o $t_{1/2}$ de ¹²³I é insuficiente para sensibilidade das imagens e limitado na obtenção de valores para a dosimetria, enquanto que o ¹³¹I possui um $t_{1/2}$ adequado e longo, mas uma elevada radiação de carga (que pode prejudicar a terapêutica com estes compostos) e pior qualidade de imagem em comparação com ¹²³I. A disponibilidade de ¹²⁴I-PET/TC levou ao desenvolvimento de novas perspectivas em dosimetria e imagem clínica (28).

A combinação de ¹²⁴I-PET com a Tomografia Computorizada fornece imagens de boa qualidade e permite detetar a captação de RAI por células tumorais antes dos doentes serem submetidos a Radioterapia com Iodo (RIT), com doses de ¹²⁴I inferiores às de ¹³¹I (40). Adicionalmente, o diagnóstico pré-terapêutico com ¹²⁴I permite um doseamento mais rigoroso das lesões e otimizar as doses utilizadas em RIT de acordo com a capacidade de absorção do tumor e com a atividade de ¹³¹I (40). O planeamento da RIT de acordo com os dados obtidos por ¹²⁴I-PET/TC pode também ser realizado em doentes que sofrem de doença avançada da Tireoide, suspeita de recorrência ou potenciais metástases (28).

Para a obtenção de imagens de PET/TC o ^{124}I pode ser administrado por duas vias: oral e intravenosa, sempre sob estimulação de TSH, que pode ser endógena ou exógena. As doses que têm vindo a ser administradas e estão descritas na literatura variam entre 25 e 74 MBq e as imagens obtidas 24h e 96h após administração de ^{124}I (40). O scan às 24h é suficiente para diagnóstico, pois deteta a captação de iodo em tecidos tiroideus residuais ou metástases (40). Já para dosimetria da radiação absorvida pelas lesões durante a RIT é necessário obter ambos os scans (40).

Nos últimos anos, a combinação das técnicas PET com Ressonância Magnética à Imagem (RMI) tem sido implementada com sucesso na obtenção de imagens científicas e clínicas demonstrando um excelente potencial para diagnóstico, principalmente na imagem oncológica (40). O primeiro estudo publicado que combina PET/RMI com a utilização de ^{124}I mostrou resultados promissores (40).

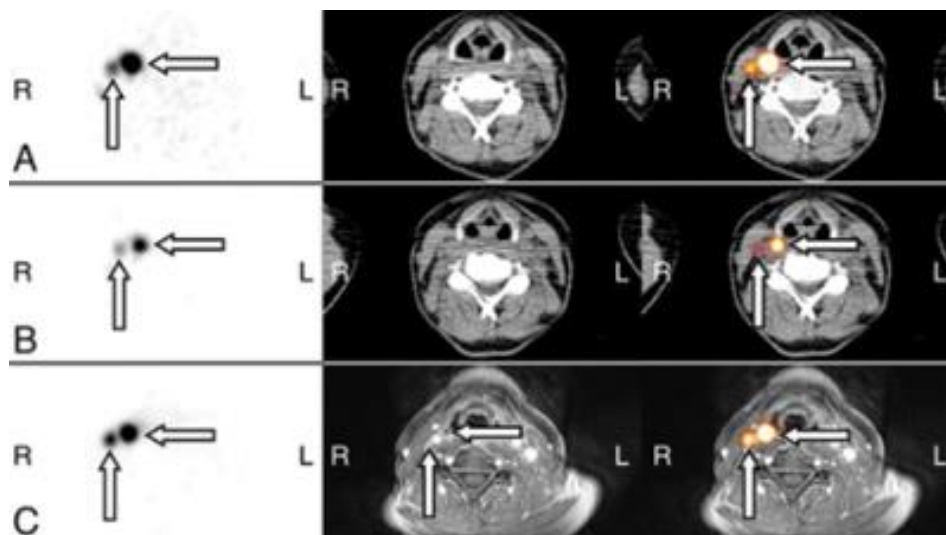


Figura 7 ^{124}I PET/TC e ^{124}I PET/RMI na avaliação inicial

A: ^{124}I PET/TC axial (após 24h). B: ^{124}I PET/TC axial (após 96 h). C: ^{124}I PET/RMI axial (após 24 h). Adaptado de (40).

4.4.2 Aplicações do iodo no diagnóstico de patologias das glândulas supra-renais

As glândulas supra-renais são órgãos retroperitoneais que se encontram na parte superior dos rins (21,41). Está envolvida por uma cápsula conjuntiva e é composta por duas áreas distintas, o córtex na zona mais periférica e a medula na zona mais interna (21,41).

4.4.2.1 Cintigrafia do córtex com 59-NP-[¹³¹I]

Histologicamente o córtex supra-renal é composto por três zonas distintas cujas características se encontram na tabela 1.

Tabela 1 Constituição do córtex das glândulas supra-renais

Zonas do Córtex	Hormonas Produzidas	Regulação da Produção Hormonal	Função das Hormonas
Zona Glomerulosa (camada externa)	Mineralocorticóides (Aldosterona)	Eixo renina-angiotensina	Conservação do volume sanguíneo e pressão arterial através da reabsorção de sódio e água nos túbulos distais.
Zona Fasciculada (camada intermédia)	Glucocorticóides (Cortisol e corticosterona)	Hormona adenocorticotrófica (ACTH)	Cortisol – Aumenta os níveis de glucose no sangue, estimulam o catabolismo de proteínas e a lipólise Cortisona – supressão de reações inflamatórias
Zona Reticulada (camada mais interna)	Androgéneos (Dihidroepiandrosterona - DHEA)	Hormona adenocorticotrófica (ACTH)	Estimula a osteogénese e o crescimento somático.

Adaptado de (21,41,42).

O colesterol é o precursor de múltiplas hormonas produzidas no córtex das glândulas supra-renais, por esta razão o colesterol radioativo é útil na avaliação funcional de lesões do córtex adrenal (21,43). O I-131-6-iodometil-19-norcolesterol (59-NP-[¹³¹I]) é utilizado em Medicina Nuclear para avaliar algumas doenças relacionadas com o córtex adrenal (21,41). O 59-NP-[¹³¹I] é um análogo do colesterol que se liga às lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e é transportado especificamente para os recetores das LDL nas células do córtex adrenal, pelo que um aumento do colesterol sérico diminui os recetores das LDL e um aumento de ACTH

aumenta a captação de 59-NP-[¹³¹I] pelas células do córtex (21,41). A principal desvantagem da cintigrafia com iodocolesterol é a dose de radiação elevada, principalmente das partículas β⁻ emitidas por ¹³¹I (41). As propriedades físico-químicas da solução injetável de 59-NP-[¹³¹I] encontram-se descritas no Anexo 5.

A cintigrafia com 59-NP-[¹³¹I] fornece uma avaliação não invasiva da função do córtex adrenal, complementando imagens anatômicas (TC, RMI) na investigação de síndromes hipersecretoras e massas adrenais (38,44). Após a administração do radiofármaco por via intravenosa a absorção do 59-NP-[¹³¹I] é progressiva, ocorrendo ao longo de vários dias, prolongando a sua retenção no córtex adrenal o que permite obter imagens durante um período de dias a semanas (41).

A realização do exame requer a supressão do córtex adrenal, o bloqueio da captação de iodo radioativo pela tireoide, que é conseguida pela administração de uma solução saturada de Iodeto de Potássio (KI), e sempre que necessário a toma de diuréticos e anti-hipertensores 48h antes do exame deve ser interrompida (21,41). Para obtenção de imagens deve ser administrada por via intravenosa uma dose de 1 mCi de 59-NP-[¹³¹I] (21,41). A clearance e acumulação na glândula ocorre lentamente, mas em 5 dias é superior à dos outros órgãos, permitindo a obtenção de imagens em 4 a 7 dias (21,41).

A visualização do fígado, cólon e vesícula biliar é fisiológica, e pode ser realizada SPECT para separar a atividade das glândulas supra-renais da dos intestinos e fígado (21,41).

4.4.2.2 Cintigrafia da medula com *m*-IBG-[¹³¹I] e *m*-IBG-[¹²³I]

A medula das glândulas supra-renais é composta histologicamente por células cromafins, que possuem um núcleo largo, aparelho de Golgi bem desenvolvido e grânulos onde se acumulam catecolaminas (21). Entre as células cromafins localizam-se gânglios simpáticos (41). A medula supra-renal é responsável pela produção de catecolaminas: adrenalina (epinefrina) e noradrenalina (norepinefrina) (21,41). A epinefrina é produzida essencialmente na medula supra-renal, correspondendo a 80% da produção na medula, enquanto que a norepinefrina é produzida pelos neurónios adrenérgicos e pelas células da medula supra-renal, daí um análogo radioativo da norepinefrina ser utilizado para avaliar a presença de lesões na medula supra-renal (21).

A *meta*-iodobenzilguanidina (*m*-IBG) é um análogo da guanetidina e estruturalmente semelhante à norepinefrina desenvolvido em 1979 como agente de diagnóstico para obtenção de imagens da medula supra-renal (3,21,29,41). A captação celular de *m*-IBG pode ocorrer por

duas vias diferentes, a predominante é mediada por transportadores ativos de norepinefrina dependentes da ATPase, com posterior armazenamento em grânulos presentes nas células adrenérgicas (sinaptossomas) através de mecanismos mediados por energia ou sódio (21,29). A maioria dos tumores da crista neural possuem transportadores de norepinefrina e sinaptossomas em abundância, pelo que o *m*-IBG radiomarcado tem sido utilizado, com sucesso, no diagnóstico imagiológico de vários Tumores Neuroendócrinos (NETs), com elevada sensibilidade para feocromocitoma (PHEO), paraganglioma (PGL) e neuroblastoma (NB) (29). O *m*-IBG pode ser radiomarcado com ^{123}I ou ^{131}I (21,41).

A dose de *m*-IBG- ^{131}I a administrar por via intravenosa deve estar entre 0,5 e 1,0 mCi resultando numa dose de radiação de 50 – 100 rads/mCi para a medula supra-renal, já a dose de *m*-IBG- ^{123}I deve estar entre 3 – 10mCi com uma radiação de 0,80 rads/mCi (21). As imagens de *m*-IBG- ^{131}I são obtidas 24 e 48h após a administração e as de *m*-IBG- ^{123}I 6h e 24h após administração (21). As propriedades físico-químicas da solução injetável dos compostos *m*-IBG- ^{123}I e *m*-IBG- ^{131}I encontram-se descritas no anexo 6.

É importante mencionar que a utilização de *m*-IBG- ^{123}I é preferencial à utilização de *m*-IBG- ^{131}I , por menor exposição à radiação, melhor qualidade das imagens obtidas e dosimetria (21,43).

A cintigrafia com *m*-IBG- ^{123}I ou *m*-IBG- ^{131}I é utilizada para localizar feocromocitomas e neuroblastomas, realizar o seu estadiamento, avaliar a presença de metástases e monitorizar a resposta ao tratamento (38,42).

4.4.3 Aplicações do iodo na determinação do volume sanguíneo com RISA- ^{125}I

A Albumina sérica radiomarcada com ^{125}I (RISA- ^{125}I) é utilizada em Medicina Nuclear para determinação do volume sanguíneo e débito cardíaco (3). A determinação do volume sanguíneo inicia-se com a administração intravenosa de 10 mCi (0,37 MBq) de RISA- ^{125}I , decorridos 10 - 20 min após a administração colhe-se uma amostra de 5 a 10 mL de sangue num tubo com heparina, em paralelo deve ser preparada uma amostra padrão com a mesma dose de RISA- ^{125}I que foi administrada ao doente (3). O RISA- ^{125}I administrado mistura-se com o sangue em circulação, podendo o volume sanguíneo ser determinado através relação da atividade na amostra de sangue colhida com a atividade total administrada (3). O hematócrito é determinado e o plasma é separado por centrifugação do sangue remanescente (3). A atividade de 1 mL de plasma e de 1 mL de solução padrão é determinada com recurso a um detetor de

NaI(Tl), que são utilizadas para determinação do volume sanguíneo através das seguintes fórmulas:

$$Volume\ plasmático = \frac{C_s \times V_s}{C_p} \quad (2)$$

Onde C_s é a radioatividade (cpm) de 1 mL de solução padrão, V_s é o volume (mL) de padrão corrigido para a fração da dose injetada, e C_p a radioatividade (cpm) de 1 mL de plasma (3).

$$Volume\ sanguíneo = \frac{Volume\ Plasmático}{1 - (Hematócrito \times 0,92)} \quad (3)$$

Onde 0,92 é o fator de correção para o plasma aprisionado nos Glóbulos Vermelhos e para a diferença entre o hematócrito venoso e do resto do corpo (3).

As características da solução injetável da RISA-[^{125}I] estão descritas no Anexo 7.

4.5 Aplicações do iodo em terapêutica

4.5.1 Iodoterapia radioativa nas patologias da tiroide

O ^{131}I tem sido amplamente utilizado ao longo dos anos em terapia pelas suas vantagens, representando um dos radiofármacos mais importantes e mais utilizados que é produzido em reator nuclear (4). O decaimento envolve a emissão de partículas β^- de energia média e raios γ (4). As partículas β^- possuem efeitos biológicos diretos e indiretos (45). Os efeitos diretos devem-se à deposição da radiação no DNA e os indiretos à produção de radicais livres que posteriormente interagem com macromoléculas (45). O $t_{1/2}$ das partículas β^- (8,02 dias) permite que o radionuclídeo seja captado pelas células foliculares da tiroide e posteriormente incorporado na tiroglobulina, a partir da qual são libertadas as hormonas tiroideias (4).

Administrado sob a forma de iodeto de sódio ($\text{NaI}-[^{131}\text{I}]$) o ^{131}I é utilizado no tratamento de várias patologias da tiroide, através da ablação de tecidos residuais após tireoidectomia total ou parcial, ou metástases no Carcinoma Diferenciado da Tiroide das células foliculares ou papilares (3,4,46). É também utilizado em doenças benignas como o Hipertiroidismo e Bócio Multinodular (4,46).

4.5.1.1 Tratamento do carcinoma da tiroide com $\text{NaI}-[^{131}\text{I}]$

O Carcinoma da Tiroide é a neoplasia endócrina mais comum, com uma incidência cinco vezes superior em mulheres do que em homens (29,47). Embora ocorra em todas as idades é mais comum entre mulheres de meia idade e pós-menopáusicas e homens mais velhos (10).

O carcinoma da tireoide pode ser dividido em quatro tipos: Carcinoma Papilar da Tireoide (PTC), Carcinoma Folicular da Tireoide (FTC), Carcinoma Anaplásico da Tireoide (ATC), também chamado de Carcinoma Indiferenciado da Tireoide, e o Carcinoma Medular da Tireoide (MTC) que tem origem nas células C parafoliculares (25). O Carcinoma Papilar da Tireoide e o Carcinoma Folicular da Tireoide são em conjunto designados de Carcinoma Diferenciado da Tireoide (DTC) e representam 85% dos Carcinomas da Tireoide (10,25,48). Os carcinomas e linfomas anaplásicos correspondem a 10% de todos os carcinomas da tireoide, distinguindo-se do Carcinoma Diferenciado da Tireoide pela forma inicial de disseminação, possibilidade de recorrência e metastização (10).

O tratamento dos Carcinomas da Tireoide inicia-se com uma intervenção cirúrgica para remoção primária do tumor, seguida de reposição hormonal, ablação com ^{131}I e tratamento de metástases recorrentes com ^{131}I (49).

A terapia com ^{131}I nos Carcinomas Diferenciados da Tireoide é baseada na capacidade destes tumores concentrarem este radioisótopo permitindo uma radiação intensa, seletiva destruindo todas as células cancerígenas funcionantes presentes após cirurgia (Asghar, Sajjad, & Illyas, 1997; Eary & Brenner, 2007; *Nuclear Medicine Resources Manua*>, 2006; Saha, 2010). O sucesso da terapêutica depende da massa de tecido tireoideu remanescente e da dose inicial de radiação a que o tecido é exposto (38,50). Os carcinomas Anaplásico e Medular por não possuírem a capacidade de concentrar iodo radioativo, não possuem qualquer vantagem no tratamento com ^{131}I (3).

A ablação dos tecidos residuais da tireoide pode ser obtida com doses empíricas entre 100 e 200 mCi (3,7-7,4 GBq) de NaI- ^{131}I . As *guidelines* da *American Thyroid Association* (ATA), recomendam doses baixas de NaI- ^{131}I , dependendo da estratificação de risco (29). Em doentes de baixo risco não é recomendada ablação após tireoidectomia, em doentes de risco intermédio a ATA recomenda a utilização de doses de 30 mCi para ablação de tecidos remanescentes e doses até 150 mCi em terapêutica adjuvante (29).

De forma a maximizar a absorção de ^{131}I pelo tecido remanescente ou metástases pode ser realizada uma cintigrafia de corpo inteiro antes da terapêutica de ablação com ^{131}I , esta cintigrafia permite um ajuste das doses a administrar com base na atividade das doses ^{131}I administradas (10,38).

Aproximadamente três a sete dias após a administração da terapêutica ablativa deve ser realizada uma cintigrafia de corpo inteiro para confirmar a irradiação do tecido funcional da

tiroide, podendo também ser utilizada para avaliar a presença de metástases devido à sua elevada sensibilidade (10). A eficácia da ablação e a necessidade de novos tratamentos deve ser avaliada 2 a 3 meses depois do tratamento com uma nova cintigrafia de corpo inteiro (50).

Apesar de um bom prognóstico, podem haver reincidências no Cancro Diferenciado da Tiroide que dependem das características e tamanho do tumor, presença de metástases em nódulos linfáticos ou outros tecidos (pulmão e osso), idade e sexo (3,48).

4.5.1.2 Tratamento do hipertiroidismo com NaI-[¹³¹I]

O Hipertiroidismo é um distúrbio patológico em que há um aumento da síntese de hormonas tiroideias (T3 e T4), por parte da tiroide, com captação normal ou aumentada de iodo (51). O excesso de hormonas tiroideias sem aumento da produção por parte da glândula é designado de Tireotoxicose (52). As causas endógenas mais comuns são Doença de Graves, Bócio Multinodular Tóxico, Adenoma Tóxico, as suas características encontram-se na tabela seguinte (51,53). A frequência clínica de cada uma destas causas pode ser consultada no Anexo 8.

Tabela 2 Causas endógenas de Hipertiroidismo e respetivas características

Etiologia	Prevalência	Mecanismo	Sintomatologia
Doença de Graves	Causa mais comum de hipertiroidismo (80% dos doentes com hipertiroidismo)	Desenvolvimento de auto-anticorpos que ativam os recetores de TSH, estimulando as células foliculares a produzir hormonas tiroideias.	Taquicardia Fadiga Tremores Ansiedade Distúrbios no sono
Bócio Multinodular Tóxico (Doença de <i>Plummer</i>)	Segunda causa mais comum. Causa principal em idosos residentes em áreas com défice de iodo.	Nódulos autónomos com mutação somática nos recetores de TSH. Aumento na produção de Hormonas tiroideias sem estimulação pela TSH.	Perda de Peso Sudorese Intolerância ao calor
Adenoma Tóxico		Nódulo único, autónomo com uma mutação somática no recetor de TSH.	Aumento do Metabolismo Polidipsia (Bócio Multinodular)

		Há produção de hormonas tiroideias sem estimulação pela TSH.	Orbitopatia (Doença de Graves)
--	--	--	--------------------------------

Adaptado de (51,53).

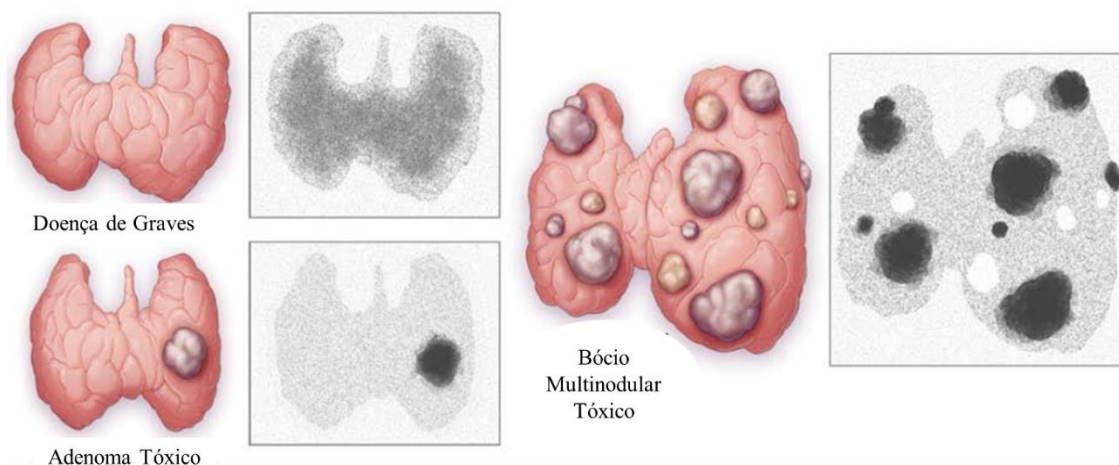


Figura 8 Causas endógenas de Hipertireoidismo

Adaptado de (67).

As opções de tratamento no Hipertireoidismo contemplam a utilização de fármacos anti-tiroideos, ablação com iodo radioativo e cirurgia (36,51). Enquanto que na Doença de Graves podem ser utilizadas as três alternativas terapêuticas, no Adenoma Tóxico e no Bócio Multinodular Tóxico só se deve recorrer à terapêutica ablativa com iodo radiativo ou cirurgia (10,51).

O principal objetivo da terapêutica com iodo radioativo é restabelecer o eutireoidismo pela radiação e eliminar os tecidos da tireoide hiperfuncionantes (autónomo/imunogénico) (54). A terapêutica com iodo radioativo é segura e custo-efetiva, podendo ser a primeira linha de tratamento na Doença de Graves, Adenoma Tóxico e Bócio Multinodular Tóxico (51).

A eficácia da terapêutica com iodo radioativo depende principalmente da dose de energia absorvida pela tireoide, uma vez que a radiação é responsável pela inflamação e fibrose dos tecidos tiroideos com posterior diminuição da síntese de hormonas (10,54).

No tratamento do hipertireoidismo o método mais simples consiste na administração da mesma quantidade de NaI-[¹³¹I] entre 3 a 7 mCi (111-259 MBq) a todos os doentes com

condições clínicas semelhantes (3). No entanto, administrar uma atividade fixa possui limitações, porque não é estabelecida uma relação entre a severidade da doença e o tamanho da glândula (3). O método mais comum é assim administrar uma quantidade específica (μCi) por grama de massa da tiroide, baseada na captação pela tiroide estimada para 24h e na massa da glândula (3,10). É também necessário conhecer o $t_{1/2}$ biológico de ^{131}I para o tecido a tratar, que se assume ser constante em todos os doentes (4 a 6 dias na Doença de Graves) (3,10).

A fórmula empírica para este método é dada por:

$$\text{Atividade de } ^{131}\text{I administrada } (\mu\text{Ci}) = \frac{\text{Quantidade específica} \times \text{massa da tiróide}}{\text{Captação da tiróide em 24h (\%)}} \times 100 \quad (4)$$

Na Doença de Graves, a remissão completa do hipertiroidismo ocorre em 60% dos doentes num período de 3 a 4 meses após tratamento (3). A recorrência de hipertiroidismo sucede em 6-14% dos doentes após o primeiro tratamento e requer a repetição de tratamento com doses mais elevadas de ^{131}I , 3 a 6 meses após o tratamento inicial (3,10,36). Pode ser observado Hipotiroidismo em 25 a 40% dos doentes tratados, principalmente nos doentes em que foram utilizadas doses elevadas de ^{131}I (3,10).

O Bócio Multinodular Tóxico é altamente resistente ao tratamento com ^{131}I e é tratado com doses elevadas e múltiplas doses de ^{131}I (3). A incidência de hipotiroidismo é baixa neste grupo de doentes, devido à resistência ao tratamento (3).

A resposta ao tratamento com iodo radioativo deve ser avaliada 1 a 2 meses após tratamento com monitorização do tamanho da glândula, da função tiroideia e dos sinais e sintomas clínicos (36).

4.5.2 Tratamento do neuroblastoma com *m*-IBG- ^{131}I

O neuroblastoma é um tumor derivado das células da crista neural que pode surgir em qualquer parte do sistema nervoso simpático periférico (55). Cerca de 65% dos neuroblastomas localizam-se no abdómen e mais de metade tem origem na glândula supra-renal, metastizando pelas vias linfática e hematogénica (55). O neuroblastoma é o tumor sólido extracraniano mais comum em idade pediátrica, sendo dos tumores sólidos mais comuns nesta idade (55,56). A sua manifestação na idade adulta é rara, com incidência de 0,2 casos por milhão por ano entre os 30 e 39 anos, e torna-se ainda mais diminuta na população acima dos 65 anos, estando apenas descritos 35 casos na literatura (55).

O neuroblastoma pode ser classificado em 6 estadios (1, 2A, 2B, 3, 4 e 4S), de acordo com o *International Neuroblastoma Staging System* (INSS) (55). No estadio 4 existem metástases em gânglios linfáticos distantes, osso, medula óssea, fígado, pele ou outros órgãos (55).

A Medicina Nuclear tem utilidade tanto no diagnóstico e terapêutica de tumores neuroendócrinos como o neuroblastoma e o feocromocitoma, através da utilização de *m*-IBG (9,55–57). O *m*-IBG entra nas células do neuroblastoma por transporte ativo, através do transportador da norepinefrina e é armazenado em grânulos noradrenérgicos intracelulares (38,55,58). O mecanismo de ação do *m*-IBG- ^{131}I deve-se à emissão de radiação ionizante pelo radionuclídeo em decomposição, em que 95% dos efeitos da radiação devem-se à emissão de partículas β^- (58).

A terapêutica com *m*-IBG- ^{131}I está indicada, entre outras patologias, no neuroblastoma de estadio III ou IV, casos refratários ou recidivantes (46,55). O radiofármaco *m*-IBG- ^{131}I é tipicamente utilizado no final da sequência de tratamento, embora o seu uso no pré-operatório permita a redução de tamanho de tumores tornando-os operáveis (38).

A terapêutica consiste na perfusão intravenosa de doses que variam entre 100 e 200 mCi (3,7-7,4 GBq) durante 0,5 a 4 horas (9,55). Os parâmetros vitais devem ser monitorizados antes e após a administração do radiofármaco, pois pode haver variações na tensão arterial (55,58). A realização de uma cintigrafia corporal após tratamento permite avaliar a extensão do tumor e realizar doseamentos, enquanto a avaliação hematológica permite antecipar uma possível mielossupressão, o principal efeito adverso da radiação, e planear os ciclos seguintes de tratamento (9,55,58).

No neuroblastoma recidivante, os regimes terapêuticos incluem topotecano e irinotecano, inibidores das topoisomerasas, que têm demonstrado atividade em estudos pré-clínicos e clínicos (59). Nos regimes de quimioterapia direcionados para as crianças com neuroblastoma recidivante é comum utilizarem-se combinações de ifosfamida, carboplatina e etopósido (59).

De forma a avaliar as vantagens terapêuticas da utilização concomitante de quimioterapia com *m*-IBG- ^{131}I foram realizados ensaios clínicos que se revelaram inconclusivos (59,60). Pois, embora esta combinação tenha demonstrado vantagens no tratamento de neuroblastomas recidivantes em crianças, limita as opções de tratamento numa possível progressão da doença (59).

4.5.3 Radioimunoterapia

A Radioimunoterapia (RIT) utiliza anticorpos monoclonais (MAb's) macromoleculares como transportadores de radioatividade até às células tumorais, direcionados contra vários antígenos expressos por células tumorais ou por vasos sanguíneos formados durante a angiogénese (4). A combinação de radioisótopos com anticorpos monoclonais é mais vantajosa na erradicação de tumores que a combinação dos anticorpos monoclonais com outros fármacos ou toxinas, pois as partículas emitidas pelos radionuclídeos permitem destruir células adjacentes a células tumorais que não expressam os antígenos alvo e os radionuclídeos não estão sujeitos a resistências como os restantes fármacos (4,9). Os radionuclídeos emissores de partículas β^- como o ^{90}Y e ^{131}I são utilizados em radioimunoterapia (4).

4.5.3.1 Tositumomab- ^{131}I

Tositumomab é um anticorpo monoclonal de rato IgG2 direcionado contra antígenos CD20, que se encontram à superfície de células normais ou malignas dos linfócitos B (61). É produzido numa cultura de células de mamíferos e é composto por duas cadeias pesadas gama de 450 aminoácidos cada e por duas cadeias de 220 aminoácidos, com um peso molecular de aproximadamente de 150 Kd (61). O Tositumomab é posteriormente radiomarcado com ^{131}I formando-se o radiofármaco Tositumomab- ^{131}I (61).

O antígeno CD20 é o alvo terapêutico ideal, uma vez que é expresso em 90% das células B em Linfomas não-Hodgkin, não passam para a circulação, não são internalizados após ligação ao anticorpo nem estão expressos em células progenitoras de células B e células plasmáticas (62). A ligação *in vitro* de Tositumomab- ^{131}I às células B CD20+ provoca citotoxicidade celular dependente de anticorpos, citotoxicidade dependente do complemento e apoptose (62). A presença do ^{131}I permite a irradiação das células do linfoma quer por ligação direta ou pelo efeito de “cross-fire” nas células vizinhas no comprimento de onda do radionuclídeo (62).

O radiofármaco Tositumomab- ^{131}I com o nome comercial Bexxar® da GlaxoSmithKline foi aprovado nos Estados Unidos em 2003 para tratamento de Linfomas não-Hodgkin folicular com CD20+ em recidiva ou refratários à terapêutica com Rituximab (63,64). A sua utilização como terapêutica inicial no Linfomas não-Hodgkin com CD20+ não é recomendada (3).

O regime terapêutico de Bexxar® deve ser realizado em duas fases distintas: dosimetria e terapêutica Tositumomab- ^{131}I (61). Em cada uma delas há administração de Tositumomab seguida da administração de Tositumomab- ^{131}I , sendo a fase terapêutica realizada 7-14 dias após a fase dosimétrica (61).

4.6 Produtos de Contraste Iodados

A utilização de Produtos de Contraste Iodados (PCI) por via intravenosa é uma prática diária em Radiologia que permite melhorar a capacidade de diagnóstico de múltiplas patologias devido à capacidade destes compostos de aumentarem o contraste entre diferentes tecidos e órgãos, ainda que a sua administração possa ter alguns riscos para os doentes (65). Os produtos de contraste podem ser agrupados em positivos ou negativos, sendo que os positivos absorvem mais radiação que os órgãos e tecidos adjacentes, surgindo como brancos/cinzentos e os negativos que absorvem menos radiação que os órgãos e tecidos adjacentes, surgindo como pretos/cinzentos (66). Exemplos de contrastes negativos são o ar, oxigénio, dióxido de carbono, metilcelulose, água e de contrastes positivos são os compostos baritados e os compostos iodados leite (66).

Os PCI são usados em numerosos exames radiológicos: angiografia, urografia intravenosa, tomografia computadorizada, mielografia e técnicas de intervenção (66).

Os PCI são sais de iodo, sendo o iodo o responsável pela absorção de raios-X devido ao seu elevado número atómico (53), permitindo a obtenção de imagens radiopacas (65). Estes compostos possuem distribuição extracelular, tanto vascular como no espaço intersticial devido à difusão capilar por todo o organismo, comportando-se assim como agentes órgão-específicos (65).

Todos os PCI usados de forma corrente são modificações químicas do anel de benzeno tri-iodado e são classificados com base nas suas características físicas e químicas: estrutura química, osmolalidade, conteúdo de iodo e ionização em solução (66). Na prática clínica, a categorização baseada na osmolalidade é a mais frequentemente utilizada (66).

4.6.1 Tipos de produtos de contraste iodados

Os produtos hiper-osmolares consistem num anel de benzeno tri-iodado com duas cadeias orgânicas laterais e um grupo carboxilato (COO^-). O anião iodado, diatrizoato ou ioxitalamato, é conjugado com um catião, sódio ou meglumina do qual resulta um monómero iónico (66). A ionização na ligação carboxilato-catão torna o PCI solúvel em água, assim, por cada três átomos de iodo, duas partículas estão presentes em solução (razão 3:2) (66). A sua osmolalidade em solução varia de 600 a 2100 mOsm/Kg, contra os 290 mOsm/Kg do plasma humano, estando esta hiperosmolalidade relacionada com alguns dos seus efeitos adversos, principalmente a nefrotoxicidade (65,66).

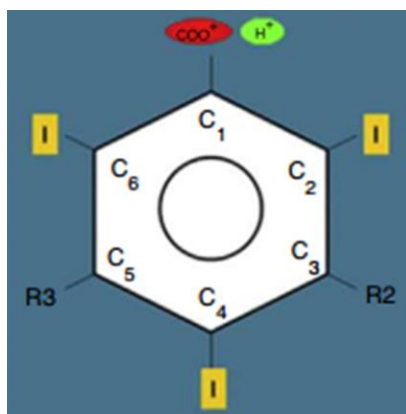


Figura 9 PCI Hiper-osmolar: Monómero iónico

Adaptado de (65).

Os PCI hiper-osmolares comercializados atualmente são o anião ioxitalamato (Telebrix® e Conray®) e o anião diatrizoato (Hypaque®), que podem ser utilizados intracavitária como na cistografia e histerossalpingografias ou como meio de contraste oral (65,66).

Os PCI hipo-osmolares são de três tipos: Monómeros não iónicos, Dímeros iónicos e Dímeros não iónicos (66).

Os Monómeros não iónicos possuem um anel de benzeno tri-iodado que é solúvel em água devido à adição de grupos hidroxilo hidrofílicos às cadeias orgânicas laterais nas posições 1, 3 e 5 (66). Como não têm grupo carboxilato, não ionizam em solução, assim, por cada três átomos de iodo, apenas está presente uma partícula em solução (razão 3:1) (66). Logo, a uma determinada concentração de iodo, os monómeros não iónicos têm aproximadamente metade da osmolalidade dos monómeros iónicos em solução (66). Nas concentrações normalmente

usadas, 25-76%, os monómeros não iônicos têm uma osmolalidade que varia entre 290 e 860 mOsm/Kg (66).

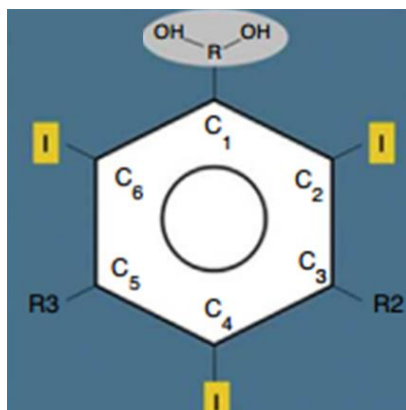


Figura 10 PCI Hipo-osmolar: Monómero não iônico

Adaptado de (65).

Os monómeros não iônicos são os agentes de contraste de eleição, pois adicionalmente à sua natureza não iônica e baixa osmolalidade, são potencialmente menos quimiotóxicos que os monómeros iônicos (66). Os monómeros não iônicos comercializados são a iopramida (Ultravist®), o iobitridol (Xenetix®), o iohexol (Omnipaque®), o iopamidol (Isovue®) e o ioversol (Optiray®) (66).

Os dímeros iônicos são formados pela junção de dois monómeros iônicos, com a eliminação de um grupo carboxilato (66). Estes agentes contêm seis átomos de iodo por cada duas partículas em solução (razão 6:2 P 3:1) (66). O único dímero iônico comercializado é o ioxaglate (Hexabrix®) com uma concentração de 59%, ou 320 mg de Iodo/mL, e uma osmolalidade de 600 mOsm/Kg (66).

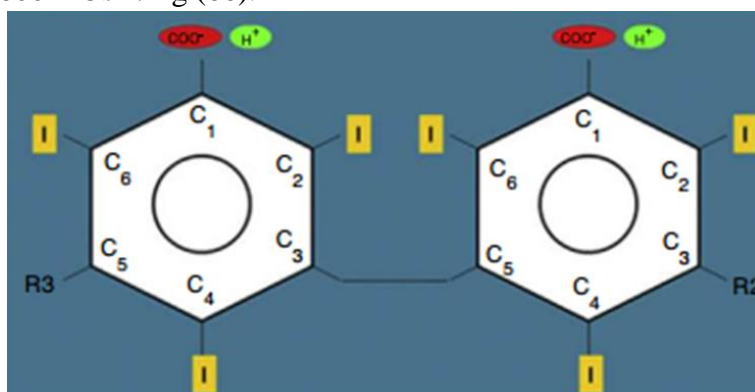


Figura 11 PCI Hipo-osmolar: Dímero iônico

Adaptado de (65).

Os dímeros não iônicos consistem na junção de dois monómeros não iônicos, estes compostos contêm seis átomos de iodo por cada partícula em solução (razão 6:1) (66). Numa dada concentração de iodo, são os produtos de contraste com menor osmolalidade (66). Numa concentração aproximada de 60%, eles são iso-osmolares com o plasma. Apresentam, contudo, elevada viscosidade devido à sua dimensão (66). O único dímero não iônico comercializado é o iodixanol (Visipaque®) (66).

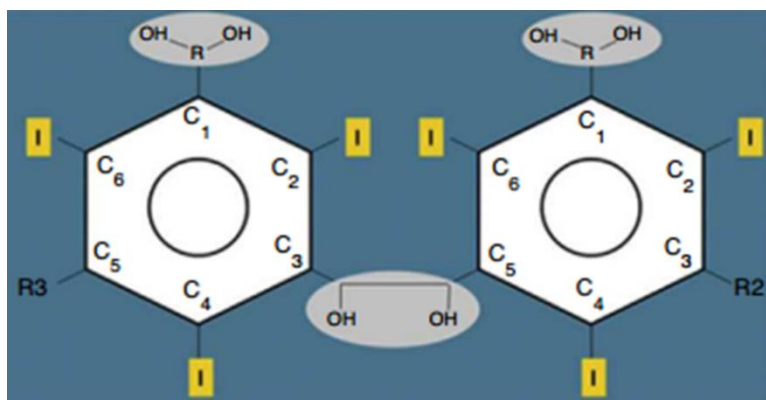


Figura 12 PCI Hipo-osmolar: Dímero não iônico

Adaptado de (65).

4.6.2 Propriedades físico-químicas

A osmolalidade corresponde ao número de moles de um soluto existente num Kg de solução, ou seja, representa a concentração de partículas dessa solução (66). Ao avaliarmos comparativamente os PCI iônicos e não iônicos em termos de osmolalidade, verificamos que os PCI iônicos se dissociam em solução, logo uma mol de PCI iônico origina duas moles quando dissolvido em água (66). Assim, quando se introduz uma mol de um PCI iônico num kg de água teoricamente a osmolalidade desse contraste em solução duplica, enquanto que uma mol de um PCI não iônico não se dissocia em solução, ou seja, a osmolalidade deste PCI mantém-se em solução (66). Assim, a osmolalidade de uma mol de um PCI iônico, quando colocado em solução é o dobro da osmolalidade de uma mol de PCI não iônico em solução (66).

No entanto, a osmolalidade não depende apenas da dissociação em água (iônicos vs não iônicos), a osmolalidade de um PCI depende também da concentração de iodo e do tamanho da molécula (monómero vs dímero) (66). A osmolalidade de cada tipo de PCI com uma concentração semelhante de iodo (300 mg/ml) é a seguinte:

Tabela 3 Osmolalidade dos PCI

PCI	Osmolalidade
Monómero iónico (Diatrizoato)	1579 mOsm/Kg
Monómero não iónico (Iopramida)	600 mOsm/Kg
Dímero iónico (Ioxaglato)	600 mOsm/Kg
Dímero não iónico (Iodixanol)	300 mOsm/Kg

Adaptado de (66).

A osmolalidade média das soluções e células orgânicas é de cerca de 300 mOsm/Kg. Quanto mais próxima a osmolalidade do PCI estiver da osmolalidade das soluções orgânicas, melhor será a sua tolerância (66).

A viscosidade depende do tamanho molecular, estrutura/forma molecular, concentração de iodo e temperatura (66). Os dímeros, além de serem moléculas maiores, têm uma forma elipsoide ao contrário dos monómeros que são esféricos o que acentua a sua viscosidade (66). De forma a diminuir a viscosidade, os dímeros têm sido produzidos com uma menor concentração de iodo, embora este método possa alterar a opacidade (66).

A importância prática da viscosidade do produto de contraste relaciona-se com a força necessária para o administrar através de uma agulha ou cateter, limitando a velocidade à qual pode ser administrado (66). A elevada viscosidade impede também a mistura rápida no sangue, diminuindo a velocidade do contraste no interior dos pequenos vasos (66). Contudo, esta característica pode ser benéfica em termos de intervenção vascular, ao permitir uma maior duração do contraste nas arteriografias seletivas (66).

Como já salientado, a viscosidade e a osmolalidade do produto de contraste estão diretamente relacionadas com a concentração de iodo (66). Um aumento na concentração de iodo do PCI leva ao aumento do poder opacificador da solução, da osmolalidade e da viscosidade, diminuindo a sua tolerância (66).

A capacidade de opacidade dos PCI deve-se às características do iodo presentes nestas moléculas (66). Desde o seu elevado número atómico ($Z = 53$) ao facto do nível K da nuvem eletrónica do átomo de iodo apresentar uma energia de ionização sobreponível à energia média dos fótons dos Raios-X diagnósticos (34 keV), apresentando por isso uma grande capacidade para absorver os fótons de Raios-X (66).

A quantidade de iodo necessária depende da sensibilidade do método de aquisição de imagens, sendo necessária uma maior concentração de iodo na película de Raio-X convencional e uma menor concentração nas técnicas que utilizam fotodetetores de amplificação eletrónica (Tomografia Computorizada/Angiografia de subtração digital) (66).

Os produtos de contraste iodados são hidrossolúveis apesar da sua elevada concentração de iodo, nos PCI iónicos a sua hidrossolubilidade depende da formação de sais de sódio ou de meglumina e no caso dos PCI não iónicos depende da ligação de grupos hidrofílicos às cadeias laterais (66). A hidrofília é essencial, mas pode-se tornar numa desvantagem se ocorrer um processo de pinocitose celular, com atraso da eliminação do contraste, que fica aprisionado a nível intracelular (66). A lipofília dos PCI iónicos aumenta a sua capacidade de ligação às proteínas, aumentando a sua toxicidade (66).

Dois a cinco minutos após a administração intravenosa do PCI ocorre difusão de 70 % da dose administrada do plasma para o espaço intersticial e o equilíbrio completo entre o plasma e o espaço intersticial ocorre cerca de 2h após a administração (66). As moléculas dos PCI não são metabolizadas antes da sua eliminação, sendo via principal de eliminação a via renal (66). Se a função renal for normal o $t_{1/2}$ do PCI é de cerca de duas horas, sendo que em quatro horas 75 % da dose administrada já foi excretada e em 24 horas 98 % do contraste já foi eliminado.

5 Discussão/Conclusão

O Iodo é um oligoelemento ingerido na alimentação e essencial na produção de hormonas tiroideias. É fundamental para o desenvolvimento cerebral e crescimento e um défice na alimentação pode levar ao desenvolvimento de bócio, hipotireoidismo, e em casos mais graves atraso mental e cretinismo.

Como elemento químico, o Iodo possui quatro radioisótopos (^{123}I , ^{124}I , ^{125}I e ^{131}I) com aplicações em Medicina Nuclear em diagnóstico e terapêutica. O ^{123}I é produzido em ciclotrão e é de todos os isótopos do Iodo o mais adequado para procedimentos de diagnóstico *in vivo*, sendo um dos radionuclídeos mais usados como agente radioativo de diagnóstico em SPECT.

Nos últimos anos o ^{124}I tem vindo a ser utilizado em PET na obtenção de imagens de diagnóstico fornecendo ferramentas valiosas no Carcinoma Diferenciado da Tireoide como a confirmação ou reavaliação do tumor e visualização de metástases.

O $t_{1/2}$ longo do ^{125}I permite que este seja utilizado na produção de compostos marcados radioactivamente para procedimentos *in vivo*, testes bioquímicos, ensaios radioimunológicos e em braquiterapia no tratamento do cancro da mama, próstata.

O ^{131}I é o único radioisótopo que emite partículas β^- e radiação γ em simultâneo o que permite a sua aplicação em diagnóstico e terapêutica. Esta característica faz do ^{131}I , o radioisótopo do iodo com maior número de aplicações em Medicina Nuclear.

Os radioisótopos ^{123}I e ^{131}I são úteis no diagnóstico das patologias da tireoide, graças à capacidade da glândula tiroideia absorver e reter o iodo radioativo nas suas células foliculares. A administração de ^{123}I e ^{131}I na forma de NaI para realizar estudos de captação ou cintigrafias permite avaliar a função e morfologia da glândula tiroideia.

A cintigrafia com 59-NP- ^{131}I fornece uma avaliação não invasiva da função do córtex adrenal, complementando imagens anatómicas (TC, RM) na investigação de síndromes hipersecretoras e massas adrenais

A utilização de determinados radiofármacos marcados com ^{131}I ou ^{123}I permite, igualmente a visualização morfológica e funcional das glândulas supra-renais, sendo, para tal, necessários que os radiofármacos se concentrem no córtex ou na medula destas glândulas. Na cintigrafia do córtex da glândula supra-renal é utilizado um derivado do colesterol iodado, o 59-NP- ^{131}I que permite avaliar síndromes hipersecretoras e massas adrenais, servindo de complemento às imagens anatómicas. Na cintigrafia da medula das glândulas supra-renais é utilizado *m*-IBG-

[¹³¹I], cuja estrutura química é semelhante à norepinefrina. Este radiofármaco é útil na detecção e localização de certos tipos de NET, como o feocromocitoma e o neuroblastoma.

As aplicações em terapêutica dos radioisótopos de iodo devem-se exclusivamente ao papel do ¹³¹I, que emite partículas β⁻ no seu decaimento com capacidade para destruir células.

O NaI-[¹³¹I] é utilizado na ablação de tecidos residuais após tireoidectomia total ou parcial, ou metástases no Carcinoma Diferenciado da Tireoide das células foliculares ou papilares, é também utilizado em doenças benignas como o Hipertireoidismo e Bócio Multinodular.

Tal como no diagnóstico, a *m*-IBG-[¹³¹I] apresenta um papel fundamental na terapêutica, com maior relevância nos NET's, como o neuroblastoma. Atualmente o ¹³¹I é também utilizado em radioimunoterapia na marcação de um anticorpo monoclonal, o Tositumomab-[¹³¹I], útil no tratamento dos linfomas não-Hodgkin CD20+.

A utilização de Produtos de Contraste Iodados em Radiologia permite melhorar a capacidade de diagnóstico de múltiplas patologias devido à capacidade destes compostos de aumentarem o contraste entre diferentes tecidos e órgãos. Atualmente são utilizados em angiografia, urografia intravenosa, tomografia computadorizada e mielografia.

Referências Bibliográficas

1. Kaiho T. Iodine Chemistry and Applications. Kaiho T, editor. Vol. 1. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc; 2014.
2. Abraham GE. The History of Iodine in Medicine Part I: From Discovery to Essentiality. *Orig Internist*. 2006;34–49.
3. Saha GB. Fundamentals of nuclear pharmacy. New York, NY: Springer New York; 2010.
4. Knapp FFR, Dash A. Radiopharmaceuticals for Therapy. New Delhi: Springer India; 2016.
5. Infarmed. Farmacopeia Portuguesa 9. Infarmed; 2008.
6. Ballinger JR, Decristoforo C, Farstad B, McCoubrey B. The Radiopharmacy - A technologist's guide. European Association of Nuclear Medicine; 2008.
7. Qaim SM. Nuclear data for production and medical application of radionuclides: Present status and future needs. *Nucl Med Biol*. Elsevier Inc.; 2017;44:31–49.
8. Oliveira R, Santos D, Ferreira D, Coelho P, Veiga F. Preparações radiofarmacêuticas e suas aplicações. *Rev Bras Ciências Farm*. 2006;42(2):151–65.
9. Volkert WA, Hoffman TJ, Intracavitary B. Therapeutic Radiopharmaceuticals. *Chem Rev*. Setembro de 1999;99(9):2269–92.
10. Eary JF, Brenner W. Nuclear Medicine Therapy. 2007.
11. Cavina L, van der Born D, Klaren PHM, Feiters MC, Boerman OC, Rutjes FPJT. Design of Radioiodinated Pharmaceuticals: Structural Features Affecting Metabolic Stability towards in Vivo Deiodination. *European J Org Chem*. 30 de Junho de 2017;2017(24):3387–414.
12. Ginat DT, Small J, Schaefer PW. Neuroimaging Pharmacopoeia. Ginat DT, Small JE, Schaefer PW, editores. Cham: Springer International Publishing; 2015.
13. Lai NM, Lai NA, O'Riordan E, Chaiyakunapruk N, Taylor JE, Tan K. Skin antisepsis for reducing central venous catheter-related infections. Lai NM, editor. *Cochrane Database Syst Rev*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 13 de Julho de 2016;2016(7).
14. Echols K, Graves M, LeBlanc KG, Marzolf S, Yount A. Role of Antiseptics in the Prevention of Surgical Site Infections. *Am Soc Dermatologic Surg*. Junho de 2015;41(6):667–76.
15. Santana Lopes M, Jácome De Castro J, Marcelino M, Oliveira MJ, Carrilho F, Limbert E.

Iodo e Tiróide: O que o clínico deve saber. *Acta Med Port.* 2012;25(3):174–8.

16. Zimmermann M. Iodine Deficiency and Excess in Children: Worldwide Status in 2013. *Endocr Pract.* Setembro de 2013;19(5):839–46.

17. Wu T, Liu GJ, Li P, Clar C. Iodised salt for preventing iodine deficiency disorders. Wu T, editor. *Cochrane Database Syst Rev.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 22 de Julho de 2002;(3).

18. Delange F. Iodine deficiency in Europe and its consequences: an update. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* Agosto de 2002;29(S2):404–16.

19. Niwattisaiwong S, Burman KD, LI-NG M. Iodine deficiency: Clinical implications. *Cleve Clin J Med.* 1 de Março de 2017;84(3):236–44.

20. Pearce EN. Iodine Deficiency in Children. *Endocr Dev.* 2014;26:130–8.

21. Elgazzar A. *The Pathophysiologic Basis of Nuclear Medicine.* Second. Elgazzar AH, editor. Springer Berlin Heidelberg; 2006.

22. Pearce EN, Andersson M, Zimmermann MB. Global Iodine Nutrition: Where Do We Stand in 2013? *Thyroid.* 2013;23(5):523–8.

23. Kuker R, Szejnberg M, Gulec S. I-124 Imaging and Dosimetry. *Mol Imaging Radionucl Ther.* 5 de Janeiro de 2016;26(suppl 1):66–73.

24. Biersack H-J, Grünwald F. *Thyroid Cancer.* 2005.

25. Wartofsky L, Nostrand D Van. *Thyroid Cancer.* Wartofsky L, Van Nostrand D, editores. Vol. 1. Totowa, NJ: Humana Press; 2006.

26. Freudenberg LS, Jentzen W, Müller SP, Bockisch A. Disseminated iodine-avid lung metastases in differentiated thyroid cancer: a challenge to 124I PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 20 de Março de 2008;35(3):502–8.

27. Cascini GL, Niccoli Asabella A, Notaristefano A, Restuccia A, Ferrari C, Rubini D, et al. 124 Iodine: a longer-life positron emitter isotope-new opportunities in molecular imaging. *Biomed Res Int.* 2014;2014:1–7.

28. Freudenberg LS, Jentzen W, Stahl A, Bockisch A, Rosenbaum-Krumme SJ. Clinical applications of 124I-PET/CT in patients with differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 12 de Maio de 2011;38(S1):48–56.

29. Kendi AT, Moncayo VM, Nye JA, Galt JR, Halkar R, Schuster DM. Radionuclide

Therapies in Molecular Imaging and Precision Medicine. PET Clin. Elsevier Inc; Janeiro de 2016;12(1):93–103.

30. Manual for reactor produced radioisotopes. Em: International Atomic Energy Agency. Vienna; 2003. p. 79–94.

31. Gad SC. Handbook of Pharmaceutical Biotechnology. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.; 2006.

32. Piciu D. Radiopharmaceuticals. Em: Nuclear Endocrinology. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 43–58.

33. EANM procedure guidelines for therapy with iodine-131. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 25 de Março de 2003;30(3):27–31.

34. Guideline on core SmPC and Package Leaflet for sodium iodide (¹³¹I) therapy capsule. Maio de 2016;1–27.

35. Holt R, Hanley N. The thyroid gland. Em: Essential endocrinology and diabetes. BIOS Scientific Publishers; 2007. p. 127–46.

36. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al. Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis: Management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. Thyroid. Junho de 2011;21(6):593–646.

37. Harvey A. Ziessman , Omalley P. JJanis JHT. Medicina Nuclear. 2007.

38. Nuclear Medicine Resources Manual. Vienna: International Atomic Energy Agency (IAEA); 2006.

39. Urhan M, Dadparvar S, Mavi A, Houseni M, Chamroonrat W, Alavi A, et al. Iodine-123 as a diagnostic imaging agent in differentiated thyroid carcinoma: a comparison with iodine-131 post-treatment scanning and serum thyroglobulin measurement. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 8 de Junho de 2007;34(7):1012–7.

40. Ruhlmann V, Antonelli A, Baldini E, Filippini A, Ulisse S. Thyroid Cancer - Advances in Diagnosis and Therapy. Ahmadzadehfar H, editor. Rijeka: InTech; 2016.

41. Piciu D. The Adrenal Glands. Em: Nuclear Endocrinology. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 207–15.

42. Rubello D, Bui C, Casara D, Gross MD, Fig LM, Shapiro B. Functional scintigraphy of the

adrenal gland. *Eur J Endocrinol*. 2002;147(1):13–28.

43. Ilias I, Sahdev A, Reznek RH, Grossman AB, Pacak K. The optimal imaging of adrenal tumours: a comparison of different methods. *Endocr Relat Cancer*. 1 de Setembro de 2007;14(3):587–99.

44. Wong KK, Komissarova M, Avram AM, Fig LM, Gross MD. Adrenal Cortical Imaging With I-131 NP-59 SPECT-CT. *Clin Nucl Med*. Novembro de 2010;35(11):865–9.

45. Stokkel MPM, Handkiewicz Junak D, Lassmann M, Dietlein M, Luster M. EANM procedure guidelines for therapy of benign thyroid disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 13 de Novembro de 2010;37(11):2218–28.

46. Berhane Menghis R, Bodet-Milin C, Chiti A, Cutler CS, do Rosário Vieira M, Faivre-Chauvet A, et al. Radionuclide Metabolic Therapy. Clinical Aspects, Dosimetry and Imaging. EANM; 2013.

47. Bărbuș E, Peștean C, Larg MI, Piciu D. Quality of life in thyroid cancer patients: a literature review. *Clujul Med*. 26 de Abril de 2017;90(2):147–53.

48. Mousa U, Yikilmaz AS, Nar A. Stimulated thyroglobulin values above 5.6 ng/ml before radioactive iodine ablation treatment following levothyroxine withdrawal is associated with a 2.38-fold risk of relapse in Tg-ab negative subjects with differentiated thyroid cancer. *Clin Transl Oncol*. Springer International Publishing; 3 de Agosto de 2017;19(8):1028–34.

49. Kuguk NO, Aras G, Yagmur C, Demir H, Gencodlu EA, Koyluoglu Y, et al. Ablation rate in 410 patients with differentiated thyroid cancer. Em: Therapeutic applications of radiopharmaceuticals. International Atomic Energy Agency (IAEA); 2001. p. 162–6.

50. Asghar S, Sajjad R, Illyas N. Role of high dose I-131 in treatment of differentiated thyroid carcinoma: An experience of 354 patients at INMOL. Em: Therapeutic applications of radiopharmaceuticals. International Atomic Energy Agency (IAEA); 1997. p. 155–7.

51. De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. *Lancet*. 2016;388(10047):906–18.

52. Carlé A, Andersen SL, Boelaert K, Laurberg P. Management of endocrine disease Subclinical thyrotoxicosis: prevalence, causes and choice of therapy. *Eur J Endocrinol*. Junho de 2017;176(6):325–37.

53. Kravets I. Hyperthyroidism: Diagnosis and Treatment. *Am Acad Fam Physicians*. 2016;93(5):364–70.

54. Moka D, Dietlein M, Schicha H. Radioiodine therapy and thyrostatic drugs and iodine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. Agosto de 2002;29(2):486–91.
55. Vaz S, Ferreira TC, Silva A, Sousa R, Patrocínio I. D, Ferreira M, et al. Caso Clínico de Neuroblastoma do adulto: Utilidade Diagnóstica e Terapêutica da Medicina Nuclear. *Acta Radiológica Port*. 2015;XXVII(105):65–70.
56. Vaidyanathan G, Zalutsky MR. The development of meta-iodobenzylguanidine analogues for the therapy of neuroendocrine and other tumours. Em: *Therapeutic applications of radiopharmaceuticals*. International Atomic Energy Agency (IAEA); 2001. p. 292–300.
57. Vaidyanathan G, Zalutsky MR. Astatinated radiopharmaceuticals for targeted alpha particle radiotherapy. Em: *Therapeutic applications of radiopharmaceuticals*. International Atomic Energy Agency (IAEA); 2001. p. 187–8.
58. Giammarile F, Chiti A, Lassmann M, Brans B, Flux G. EANM procedure guidelines for 131I-meta-iodobenzylguanidine (131I-mIBG) therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35(5):1039–47.
59. Whittle SB, Smith V, Doherty E, Zhao S, McCarty S, Zage PE. Overview and recent advances in the treatment of neuroblastoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. Taylor & Francis; 3 de Abril de 2017;17(4):369–86.
60. Wilson JS, Gains JE, Moroz V, Wheatley K, Gaze MN. A systematic review of 131I-meta-iodobenzylguanidine molecular radiotherapy for neuroblastoma. *Eur J Cancer*. Elsevier Ltd; Março de 2014;50(4):801–15.
61. Bexxar® (131I-tositumomab). 2003. p. 1–49.
62. Horning SJ, Younes A, Jain V, Kroll S, Lucas J, Podoloff D, et al. Efficacy and safety of tositumomab and iodine-131 tositumomab (Bexxar) in B-cell lymphoma, progressive after rituximab. *J Clin Oncol*. 2005;23(4):712–9.
63. Kuan JW, Law CS, Wong XQ, Ko CT, Awang ZH, Chew LP, et al. A pioneer experience in Malaysia on In-house Radio-labelling of 131I-rituximab in the treatment of Non-Hodgkin's Lymphoma and a case report of high dose 131I-rituximab-BEAM conditioning autologous transplant. *Appl Radiat Isot*. Elsevier; 2016;116:13–21.
64. Wahl RL, Horner TJ, Lin TS, Kaminski MS. Observational Retrospective Study of Altered Biodistribution of Tositumomab and 131I-Tositumomab. *J Nucl Med*. 2015;56(11):1800–3.

65. Ribelles CR, Fuster SMA, Pamies GJ. Contrastes yodados de utilización en Radiología. *Radiologia*. 2014;56(S1):12–20.
66. Pintassilgo Santos A, Mascarenhas Gaivão A, Tavares A, Ferreira S. Produtos de contraste iodados. *Acta Med Port*. 2009;22(3):261–74.
67. Ross DS. Radioiodine Therapy for Hyperthyroidism. *N Engl J Med*. 10 de Fevereiro de 2011;364(6):542–50.
68. Tuttle RM, Grewal RK, Larson SM. Radioactive iodine therapy in poorly differentiated thyroid cancer. *Nat Clin Pract Oncol*. Novembro de 2007;4(11):665–8.

Anexos

A1. Propriedades atômicas, físicas e químicas do Iodo

Propriedades Atômicas	
Símbolo Químico	I
Número Atômico	53
Raio Covalente	139± 3 pm
Configuração Eletrônica	1s ² 2s ² 2p ⁶ 3s ² 3p ⁶ 3d ¹⁰ 4s ² 4p ⁶ 4d ¹⁰ 5s ² 5p ⁵
Estados de Oxidação	-1 a +7
Propriedades Químicas	
Eletronegatividade	2.66
1º Energia de Ionização	1015 KJmol ⁻¹
Propriedades Físicas	
Densidade (a 333 K)	4.866 gcm ⁻³
Ponto de Fusão	387K
Ponto de Ebulição	457K

Adaptado de (1).

A2. Recomendações para a ingestão de iodo

Idade ou Grupo Populacional	DDR(OMS) µg/dia
Crianças dos 0 aos 5 anos	90
Crianças dos 6 – 12 anos	120
Adultos > 12 anos	150
Gravidez	250
Lactação	250

DDR-Dose Diária Recomendada; OMS-Organização Mundial de Saúde. Adaptado de (14).

A3. Propriedades físicas e principais utilizações em Medicina Nuclear dos isótopos radiativos do iodo

Isótopo	$t_{1/2}$	Dcaimento	Energia da emissão	Utilização em Medicina Nuclear	Reação de Produção
^{123}I	13,2h	CE	159 keV	SPECT	$^{124}\text{Xe}(p,2n)^{123}\text{Cs} \rightarrow ^{123}\text{Xe} \rightarrow ^{123}\text{I}$
^{124}I	4,2 dias	CE e β^+	511 keV	PET	$^{124}\text{Te}(p,2n)^{124}\text{I}$
^{125}I	59,4 dias	CE	27,5 keV	Diagnóstico Terapêutica	$^{125}\text{Xe}(n,\gamma)^{125}\text{Xe}(\text{EC}) \rightarrow ^{125}\text{I}$
^{131}I	8,1 dias	β^-	364 keV	Terapêutica SPECT	Fissão Nuclear do ^{235}U $^{130}\text{Te}(n,\gamma)^{131}\text{Te}(\beta^-) \rightarrow ^{131}\text{I}$

Adaptado de (1,11).

A4. Propriedades físico-químicas do NaI-[¹²³I] e NaI-[¹³¹I] segundo a FP9.

	NaI-[¹²³I]	NaI-[¹³¹I]
Características	Solução límpida e incolor	Solução límpida e incolor
pH	Entre 7,0 e 10,0	Entre 7,0 e 10,0
Pureza Radioquímica	Determinada através de HPLC e 95% da radioatividade corresponde ao [¹²³ I] iodeto.	Determinada através de HPLC e 95% da radioatividade corresponde ao [¹³¹ I] iodeto.
Esterilidade	A amostra satisfaz o ensaio de esterilidade prescrito na monografia “Preparações farmacêuticas”.	A amostra satisfaz o ensaio de esterilidade prescrito na monografia “Preparações farmacêuticas”.
Radioatividade	Determinada por comparação com uma solução padrão de iodo-123.	Determinada por comparação com uma solução padrão de iodo-131.
Condições de armazenamento	Temperatura ambiente	Temperatura ambiente

Adaptado de (5).

A5. Propriedades físico-químicas da solução injetável de 59-NP-[¹³¹I] segundo a FP9

	Referências
Características	Solução límpida a ligeiramente opalescente, de incolor a amarelo pálido.
pH	Entre 3,5 e 5,5
Pureza Radioquímica	Determinada através de TLC e 85% da radioatividade corresponde ao 59-NP-[¹³¹ I].
Esterilidade	A amostra satisfaz o ensaio de esterilidade prescrito na monografia “Preparações farmacêuticas”.
Radioatividade	Determinada por comparação com uma solução padrão de iodo-131.
Condições de armazenamento	Ao abrigo da luz e a uma temperatura inferior ou igual a -18°C.

Adaptado de (5).

A6. Propriedades físico-químicas das soluções injetáveis de *m*-IBG-[¹²³I] e *m*-IBG-[¹³¹I] segundo a FP9.

	<i>m</i> -IBG-[¹²³ I]	<i>m</i> -IBG-[¹³¹ I]
Características	Solução límpida, incolor ou ligeiramente amarela.	Solução límpida, incolor ou ligeiramente amarela.
pH	Entre 3,5 e 8,0	Entre 3,5 e 8,0
Pureza Radioquímica	Determinada através de HPLC e 95% da radioatividade corresponde ao <i>m</i> -IBG - [¹²³ I].	Determinada através de HPLC e 92% da radioatividade corresponde ao <i>m</i> -IBG - [¹³¹ I].
Esterilidade	A amostra satisfaz o ensaio de esterilidade prescrito na monografia “Preparações farmacêuticas”.	A amostra satisfaz o ensaio de esterilidade prescrito na monografia “Preparações farmacêuticas”.
Radioatividade	Determinada por comparação com uma solução padrão de iodo-123.	Determinada por comparação com uma solução padrão de iodo-131.
Condições de armazenamento	Temperatura 2-8°C Protegido da luz	Temperatura 2-8°C Protegido da luz

Adaptado de (5).

A7. Propriedades físico-químicas da solução injetável de RISA-[¹²⁵I]

	Referências
Características	Solução límpida incolor ou amarela clara.
pH	Entre 5,0 a 9,0
Pureza Radioquímica	Determinada através de Cromatografia de exclusão e 80% da radioatividade corresponde à RISA - [¹²⁵ I]
Esterilidade	A amostra satisfaz o ensaio de esterilidade prescrito na monografia “Preparações farmacêuticas”.
Radioatividade	Determinada por comparação com uma solução padrão de iodo-125.
Condições de armazenamento	Temperatura: 2 a 8 °C

Adaptado de (5).

A8. Frequência clínica das diversas causas de tireotoxicose

Causa	Frequência clínica (%)
Doença de Graves	70
Tiroidite	20
Bócio Multinodular Tóxico	5
Adenoma Tóxico	5
Outras causas	<1

Adaptado de (37).